

TESIS DOCTORAL 2017

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN CLÍNICO-RADIOGRÁFICA DEL DAÑO ESTRUCTURAL DE ORIGEN INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS.

Tesis doctoral presentada por Jerusalém Calvo Gutiérrez, Licenciada en Medicina y Cirugía, por la que opta al grado de Doctor en Medicina.

Tutor de la Tesis Doctoral:

Prof. Dr. Eduardo Collantes Estévez

Directores de la Tesis Doctoral:

Dra. Rosario López Pedrera

Dr. Juan Luis Garrido Castro



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TITULO: *ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN CLÍNICO-RADIOGRÁFICA DEL DAÑO
ESTRUCTURAL DE ORIGEN INFLAMATORIO EN PACIENTES CON
ESPONDILOARTRITIS*

AUTOR: *Jerusalém Calvo Gutiérrez*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN CLÍNICO-RADIOGRÁFICA DEL DAÑO ESTRUCTURAL DE ORIGEN INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS.

Memoria presentada por: **Jerusalém Calvo Gutiérrez**

Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor.

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de la Dra. Rosario López Pedrera y
Dr. Juan Luis Garrido, bajo la tutela del Prof. Dr. Eduardo Collantes Estévez
en el instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Programa doctorado de Biomedicina.

La doctoranda:

Jerusalém Calvo Gutiérrez

Los directores de la tesis



Dra. Rosario López Pedrera



Dr. Juan Luis Garrido Castro



TÍTULO DE LA TESIS: Análisis de la expresión clínico-radiográfica del daño estructural de origen inflamatorio en pacientes con Espondiloartritis.

DOCTORANDO/A: Jerusalem Calvo Gutiérrez

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Dña. Jerusalem Calvo Gutierrez presenta un trabajo original en el que se ha definido la relación entre la movilidad espinal, la inflamación y el daño estructural en pacientes con Espondiloartritis, correlacionando las características clínicas y radiográficas y analizando la movilidad espinal mediante el uso de un sistema de captura de movimiento basado en vídeo (UCOtrack).

Los resultados obtenidos en este trabajo han sido publicados en revistas científicas de reconocido prestigio internacional en el campo de la investigación en Reumatología: Arthritis Care and Research, y BMC Musculoskeletal Disorders (Q1 y Q2, respectivamente).

La tesis doctoral presentada se enmarca dentro de diversos proyectos de investigación I+D del Ministerio de Economía y Competitividad (DPI2006-02608), el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI08-90319) y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI09-0243 y PI10-1524).

Finalmente, cabe destacar la formación técnica y científica alcanzada por el doctorando. El desarrollo de la tesis le ha permitido adquirir conocimientos teóricos y metodológicos que lo capacitan para desarrollar nuevas hipótesis y participar activamente en la redacción y coordinación de nuevos artículos científicos y proyectos de investigación.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 10 de Mayo de 2017

Firma del/de los director/es

Fdo.: Rosario Lopez Pedrera

Fdo.: Juan Luis Garrido Castro

Agradecimientos

Quiero aprovechar estas líneas para expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han apoyado y han contribuido a la consecución de esta tesis doctoral.

A mis directores: Dr. Garrido por ser el alma de esta tesis, porque sin su apoyo, su paciencia infinita y su confianza en mí nada hubiese sido posible. Es un ejemplo de constancia, trabajo incansable y entusiasmo en todo lo que hace, y siempre con una sonrisa. Gracias de corazón. Te debo a ti poder haber concluido esta etapa importante para mí. Gracias desde lo más profundo de mi corazón.

A la Dra. López Pedrera, investigadora nata, responsable y cariñosa. Gracias por estar a mi lado y por tu dedicación y entrega. Ojalá pueda llegar a desarrollar algún día tu capacidad de trabajo y tu amor hacia la investigación.

A mi Tutor Dr. Collantes gracias por confiar en mí y por transmitirme que puedo y que si creo en lo que hago lo puedo conseguir. Como jefe, inigualable, trabajador incansable, el alma de nuestro grupo de trabajo, brillante, conciliador, firme y estricto, pero cómplice y alentador en los momentos en los que todo se hace cuesta arriba y deseas tirar la toalla. Gracias por darme fuerzas, ánimos, y por permitirme formar parte de este barco, en el que tú eres el capitán. Gracias jefe.

A todo el equipo de la unidad de Reumatología y del IMIBIC, equipo envidiable, siempre dispuestos a ayudarme en todo lo que necesito, sin límites y sin horarios. Gracias por mimarme y por quererme así, tal y como soy con mis defectos, que son muchos.

A Pilar, por todo el asesoramiento, siempre dispuesta, en cualquier momento y en cualquier lugar. Gracias por cuidarme como una madre.

Gracias a Cristina por su trabajo diario que forma gran parte de los resultados de esta tesis.

A mis compañeros/amigos del servicio de Reumatología, que tanto me han enseñado, por ser la base robusta e inquebrantable de mi aprendizaje, en especial a mis mitades Rafi y M^º Carmen, sois mi referente y mi alegría diaria.

A mis amigas de toda la vida, por la paciencia que tenéis conmigo, por vuestro apoyo incondicional y por haber estado a mi lado en los malos momentos, siempre creyendo en mí y levantándose de las caídas y golpes de la vida, sois ese soplo de aire fresco que

necesito para desconectar y levantar el vuelo con más fuerza.

Y como no a mi familia, a mis padres Ana y Jose, por ellos estoy aquí, por su apoyo constante, su amor y su educación. Aunque llegué a vuestra vida quizás demasiado pronto, cambiasteis vuestra juventud para cuidarme y criarme en un hogar lleno de amor, dedicación y constancia, gracias por enseñarme que con trabajo todo se consigue y se llega donde uno quiere. Gracias por habérmelo dado todo, sin límites y sin reproches. Algún día os recompensaré todo lo que me habéis dado, sois los mejores padres que se pueden tener, no me faltéis nunca, ojalá la vida fuese eterna para estar a vuestro lado siempre. Os amo.

A mi hermano Álvaro, por llegar a mi vida para darme más energía, para ser mejor persona y porque sí en algún momento de tu vida me has tomado como referente, ese habrá sido mi mejor regalo, te quiero con el alma hermano. Gracias por existir y por esa personalidad que tienes que me hace reflexionar y me consuela. Te quiero enano.

Gracias a mi familia política, Mariano e Isabel, por quererme como a una hija y a mis cuñados Curro y Nono por acompañarme en este camino.

Y, por último, a mi compañero de vida y “persona favorita”, a Mariano, mi apoyo, mi bastón, la mano que me levanta, me anima y me hace ser mejor. Gracias por confiar en mí, por llenarme de energía positiva, esa que siempre me falta. Gracias por soportarme, por quererme sin límites y por complementarme, sin ti nada de esto hubiese sido posible. Mi mitad y mi proyecto de vida, te quiero.

“Amar y sufrir es a la larga, la única forma de vivir con plenitud y dignidad”

GREGORIO MARAÑÓN

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Tabla de contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	5
1.1 ANTECEDENTES.....	8
1.2 ESPONDILOARTRITIS AXIAL.....	12
1.2.1 Concepto actual	12
1.2.2 Formas clínicas	13
1.2.3 Un nuevo concepto: espondiloartropatía pre-radiológica	13
1.2.4 Epidemiología	14
1.2.5 Criterios de clasificación clásicos.....	16
1.2.6 Nuevos criterios del grupo ASAS	20
1.2.7 Etiopatogenia	22
1.2.8 Diagnóstico.....	26
1.2.9 Monitorización de la enfermedad.....	36
1.2.10 Discapacidad y comorbilidades	40
1.2.11 Tratamiento.....	42
1.3 MOVILIDAD EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	45
1.3.1 Metrología convencional.....	47
1.3.2 Nuevos sistemas/herramientas para la evaluación de la movilidad	61
1.4 VALORACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL.....	65
1.4.1 Radiografía convencional	65
1.4.2 Índices Radiográficos.....	69
CAPITULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	75
CAPITULO III: EVALUACIÓN DE LA METROLOGÍA CONVENCIONAL	81
1. ANTECEDENTES	83
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	84
3. RESULTADOS	86
4. DISCUSIÓN	91
CAPITULO IV: RELACIÓN ENTRE EL DAÑO ESTRUCTURAL, LA INFLAMACIÓN Y LA MOVILIDAD	95
1. ANTECEDENTES	97
2. PACIENTES Y MÉTODOS	100
3. RESULTADOS	107
4. DISCUSIÓN	112
CAPITULO V: EVOLUCIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL EN LOS PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	117
1. ANTECEDENTES	119
2. PACIENTES Y MÉTODOS	126
3. RESULTADOS	128
4. DISCUSIÓN	131
CAPITULO VI: CONCLUSIONES.....	135
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139
LISTADO DE ABREVIATURAS	153
ANEXOS.....	159
PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS.....	169

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Capítulo 1

Este primer capítulo se dedica a introducir el contexto en el que se enmarca esta tesis doctoral y cuáles son los objetivos planteados. Se incluye una descripción general de la estructura del documento junto con las publicaciones y comunicaciones derivadas durante el desarrollo de la tesis.

Esta Tesis Doctoral se ha plantado en el marco de un proyecto de investigación I+D del Ministerio de Economía y Competitividad denominado “Sistema de visión artificial para ayuda al diagnóstico de enfermedades del Aparato Locomotor: aplicación a la Espondilitis Anquilosante” (DPI2006-02608) durante el periodo 01/01/2006-31/12/2008. Los resultados del mismo fueron utilizados en el proyecto I+D del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III denominado “Validación de un sistema de captura de movimiento tridimensional basado en vídeo en la evaluación de la movilidad de enfermos con espondilitis anquilosante” (PI08/90319) ejecutado durante el periodo 01/11/2009 a 31/12/2011. A sí mismo conforma la base de dos proyectos de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía denominados “Utilización de un sistema de análisis del movimiento para la valoración de la eficacia de las terapias biológicas en los pacientes con espondiloartritis anquilosante” (PI09-0243) ejecutado de 01/01/2010 a 31/12/2012 y el último proyecto “Monitorización de la respuesta terapéutica en pacientes con espondiloartritis anquilosante mediante un nuevo índice metrológico basado en el análisis del movimiento” (PI10-1524) realizado durante el periodo 01/01/2011 a 31/12/2013.

1.1 ANTECEDENTES

La espondiloartritis (EspA) o Espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica caracterizada por la presencia de lumbalgia de ritmo inflamatorio y la consiguiente reducción de la movilidad espinal.

Las causas subyacentes de la reducción de la movilidad son, probablemente, tanto la inflamación espinal como el daño estructural establecido, aunque la relación entre ellas aún no está clarificada. En la actualidad, no existen parámetros fiables que permitan valorar de modo preciso la progresión y distribución del daño estructural vertebral, ya que éste puede tardar años en desarrollarse y los métodos usados basados en las imágenes implica la subjetividad de la percepción visual y son difícilmente reproducibles.

Por otro lado, cuando evaluamos la movilidad de la columna de estos pacientes durante el seguimiento en la práctica clínica, hemos observado que las medidas convencionales utilizadas son poco fiables y precisas, al tratarse de medidas indirectas y dependientes del observador. Además, muestran una escasa sensibilidad al cambio tras la instauración del tratamiento, siendo ésta una de las principales razones por las cuales, a pesar de la amplia gama de medidas disponibles y a pesar de ser consideradas útiles, no siempre son incluidas de manera sistemática en los ensayos clínicos.

El objetivo de esta Tesis ha sido definir la relación entre la movilidad espinal, la inflamación y el daño estructural en los pacientes con EspA, correlacionando las características clínicas y radiográficas y analizando la movilidad espinal mediante el uso de un sistema preciso de captura de movimiento basado en video (UCOtrack).

Estructura de la tesis

El presente documento se ha estructurado en cinco capítulos principales. En la primera parte nos centramos en la patología sobre la que se ha desarrollado nuestra Tesis: la EspA. Se describe las características generales de esta enfermedad y cómo se afecta la movilidad de los pacientes, así como los métodos usados para la evaluación de

la movilidad y del daño estructural.

En el segundo capítulo hemos analizado la fiabilidad inter-observador de las medidas de movilidad convencionales recomendadas por el grupo ASAS. Para ello, hemos examinado la reproducibilidad de estas mediciones en pacientes con EspA, realizadas por dos reumatólogos experimentados en el mismo día y sobre el mismo paciente. Observamos que existía una fiabilidad de acuerdo inter-observadores de moderado a alto en todas las mediciones, pero encontramos unas diferencias mínimas detectables de hasta una unidad en el BASMI, siendo este hallazgo el que nos llevó a plantearnos que mejorías o empeoramientos individuales inferiores a una unidad podrían deberse a un error en la medida y que no fuese debido al efecto del tratamiento administrado.

En el tercer capítulo incluimos un segundo trabajo observacional sobre pacientes con EspA, en el que hemos indagado sobre la asociación existente entre el daño estructural, la inflamación y la movilidad, usando un sistema de medida de mayor precisión y fiabilidad que el BASMI tradicional, el sistema de captura de movimiento UCOTRACK.

Por último, incluimos un tercer trabajo en el cuarto capítulo, en el que hemos evaluado cómo se distribuye el daño estructural en la columna de una cohorte de pacientes con EspA. En dichos pacientes hemos evaluado la relación con la movilidad y el daño estructural, utilizando para ello la valoración individual de cada vértebra, según los criterios del índice radiológico mSASS. En este estudio observamos que el daño estructural refleja la afectación de toda la columna, y como ya es conocido, es más intenso en varones que en mujeres, siendo las vértebras más afectadas las pertenecientes a la zona media de la región cervical y lumbar. Sin embargo, no son las vértebras centrales sino las situadas en los extremos las que presentan mayor ratio de severidad con aparición de puentes óseos, lo que nos induce a pensar que el daño estructural y la inflamación siguen vías de activación relacionadas pero independientes, ya que no son las primeras afectadas por un daño precoz inflamatorio aquellas que sufren una mayor anquilosis.

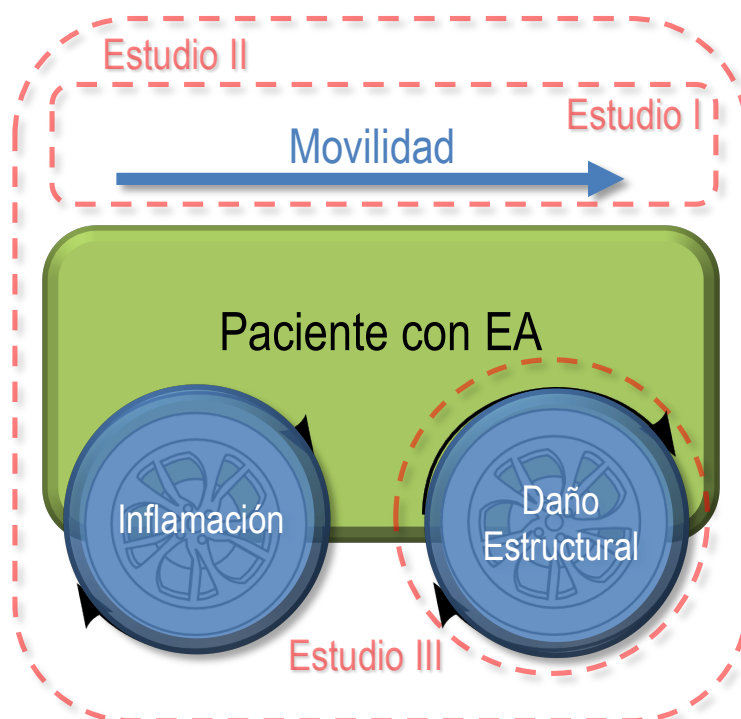


Figura 1.1. Características, relacionadas con la EA, analizadas en la tesis doctoral.

Los trabajos expuestos en los capítulos 2 y 3 han sido publicados en revistas de impacto dentro del ámbito de la Reumatología (Arthritis Care and Research- Q1 y BMC Musculoskeletal Disorders- Q3), estando pendiente el trabajo del capítulo 4 de ser enviado para su publicación, aunque ya ha sido objeto de comunicaciones en los Congresos de EULAR y SER (comunicación oral).

Finalmente incluimos las conclusiones de nuestro documento según los resultados obtenidos de cada uno de nuestros trabajos.

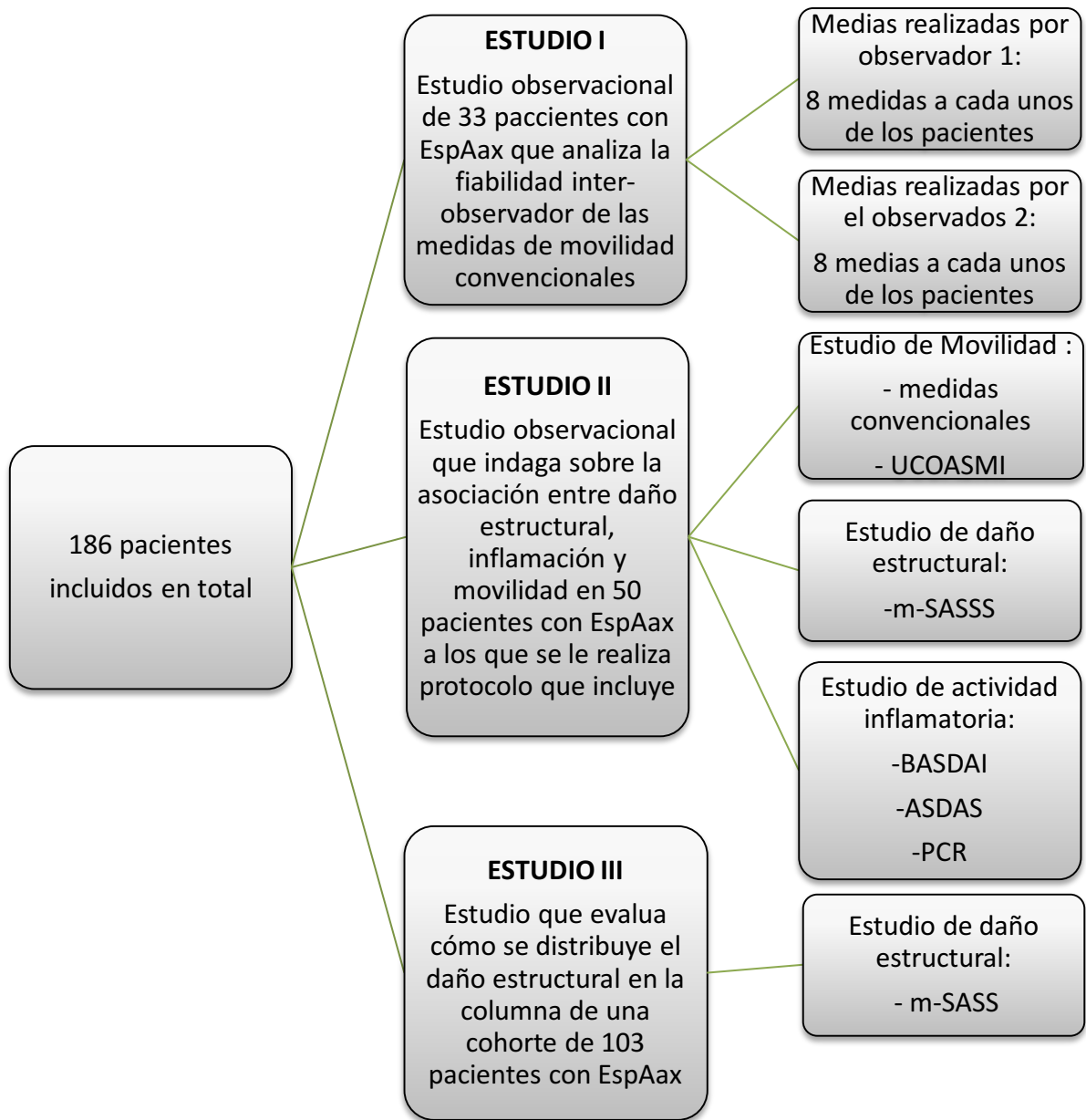


Figura 1.2. Estudios realizados durante la presente tesis doctoral.

1.2 ESPONDILOARTRITIS AXIAL

1.2.1 Concepto actual

Tradicionalmente, el término espondiloartropatía o espondiloartritis (EspA) representa a una familia de enfermedades heterogéneas e interrelacionadas que comparten manifestaciones clínicas distintivas (1). Entre ellas se encuentran la agregación familiar, la asociación con el HLA-B27, un patrón típico de artritis periférica y sacroileitis (SI). Además, los pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas (Psoriasis, Balanitis circinada, Queratodermia blenorragica y Eritema nodoso), oftalmológicas (Uveítis anterior y Conjuntivitis), cardiopulmonares (Fibrosis apical, alteraciones valvulares y de la conducción), gastrointestinales (inflamación de la mucosa digestiva) y renales (Nefropatía por depósito de amiloide IgA o por uso de antiinflamatorios no esteroideos [AINE]).

Actualmente se utiliza casi exclusivamente el término EspA (por hacer alusión a la afectación inflamatoria axial y la artritis periférica) para designar genéricamente a cualquiera de las enfermedades que componen el grupo de las espondiloartritis, y que incluyen actualmente: a) Espondilitis anquilosante (EA) considerada el prototipo de las EspA; b) Artritis reactiva (ARe) (el término síndrome de Reiter ha caído justificadamente en desuso); c) Artritis psoriásica (APs) (conceptualmente sería preferible referirse a EspA psoriásica [EsAPs] dado que no todas las APs pueden ser clasificadas como EspA); d) Artritis de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EspAEII); e) Artritis crónica juvenil (EsAJ) y f) EspA indiferenciadas (EspAInd). Este último grupo se refiere a formas de EspA con características clínicas y radiológicas, pero que no cumplen los criterios diagnósticos de ninguna de las entidades anteriores (2), aunque recientemente el grupo ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) ha propuesto dividir a los pacientes con EspA en 2 subgrupos de acuerdo con la forma de presentación clínica: EspA predominantemente axial (EspAax) (que incluiría a la EA y a las formas iniciales, actualmente denominadas EspA axial no radiográfica) (3) y EspA predominantemente periférica (incluye la ARe, la APso, la EspAEII y la EspAInd (4).

Clínicamente, estas enfermedades comparten varias características articulares (dolor de espalda inflamatorio, Artritis periférica, Entesitis, Dactilitis) y características extraarticulares (Uveítis, Psoriasis y enfermedades inflamatorias intestinales).

1.2.2 Formas clínicas

En los últimos años se ha producido un considerable progreso en el diagnóstico y tratamiento de las EspA, y estamos asistiendo a cambios en la definición de la enfermedad, debido a que disponemos de herramientas para realizar el diagnóstico en estadios precoces, momento en el que podríamos ser capaces de controlar el proceso inflamatorio y mejorar la calidad de vida del paciente.

El concepto actual de las EspA es integral y supone un proceso común de enfermar. Esta visión integradora de las EspA conlleva también un tratamiento integral en el que, por encima del diagnóstico de una enfermedad concreta, prima la identificación de la forma predominante de expresión de la EspA (axial, periférica o entesítica) y de la presencia o no de manifestaciones extraarticulares (oculares, intestinales, dérmicas). Estamos asistiendo, pues, a una revisión y un cambio en el concepto y el abordaje de este grupo de enfermedades, derivado de un mejor conocimiento de la enfermedad. (5)

1.2.3 Un nuevo concepto: espondiloartropatía pre-radiológica

Recientemente se ha acuñado el término de *espondiloartropatía axial pre-radiográfica o espondiloartritis axial/periférica no radiográfica*, referido a pacientes con EspA predominantemente axial, en los que no se detecta daño estructural radiográfico en las articulaciones sacroilíacas y que, por tanto, no podrían ser diagnosticados de EA aunque clínicamente son indistinguibles de ellos (generalmente son formas precoces) (5). Los pacientes con EspA en estadio pre-radiológico y radiológico representan una única enfermedad en distintos estadios evolutivos, ya que el término EA implica un evidente daño estructural que supone que la anquilosis ya se ha producido. Este término no puede ser aplicado a todos los pacientes con EspA de larga evolución (6) .

Considerando el espectro completo de los pacientes, el término de EspA axial

parece preferible, ya que define la afectación predominante de sacroilíacas y columna, pero no implica la presencia de cambios radiológicos o anquilosis. El término EA debe reservarse para pacientes que cumplan criterios radiológicos de anquilosis. Además, la aplicación reciente de técnicas de resonancia magnética (RM) ha evidenciado que la ausencia de cambios radiológicos al inicio de la enfermedad no implica que no haya cambios inflamatorios en sacroilíacas y/o columna. El hecho de tener o no SI radiológica no determina el impacto de la enfermedad en los primeros estadios, es decir, el hecho de no tener manifestaciones radiológicas no implica menor gravedad de la enfermedad. Por tanto, la EspAax debe considerarse la misma entidad que la EA, independientemente de la ausencia o presencia de SI.

1.2.4 Epidemiología

La prevalencia de las EspA no está definitivamente establecida, debido a que hasta hace relativamente poco tiempo no se les ha prestado la misma atención que a otras enfermedades reumáticas como la Artritis reumatoide (AR) o la Osteoporosis. El problema principal del estudio epidemiológico de las EspA ha sido la ausencia de criterios diagnósticos, ya que los criterios de clasificación presentan una alta especificidad, pero tienen baja sensibilidad, sobre todo en formas precoces o poco sintomáticas, lo cual supone una infraestimación de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, sobre todo en enfermedades que no son frecuentes. La repercusión evidente de esta ausencia de definición es la dificultad para establecer comparaciones entre estudios.

Las EspA tienen una distribución universal, variando su prevalencia en función de la etnia, localización geográfica y, sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general, siendo la EA y la APs las formas clínicas más prevalentes (68,3% y 12,7%, respectivamente). La prevalencia de las EspA varía de unos estudios a otros, estimándose entre el 0,1 y 2,5%. La tasa de EspA en la raza caucasiana es tres veces mayor que en la raza negra, es muy baja en Japón y más alta en las poblaciones cercanas al Ártico (7) (8) (9). La prevalencia del HLA-B27 es muy alta entre los pacientes con EA (90%), siendo más baja en las otras entidades del grupo (70% en ARe, 60-70% entre Aps axial, 25% en APs periférica y 70% en pacientes con EspAEII).

Aproximadamente, el 2% de los caucásicos HLAB27 positivos desarrollan una EA y, si existen antecedentes familiares de primer grado, la prevalencia aumenta a un 20%. Por otra parte, la prevalencia del HLA-B27 en la población general varía dependiendo de los grupos estudiados, siendo más alta en algunas poblaciones indígenas de Nueva Guinea, Canadá y el este de Rusia, así como en los países más al norte de Escandinavia. En Europa, la prevalencia estimada es del 4 al 13% en el este, mientras que es muy poco frecuente en los países árabes y Japón, y virtualmente ausente entre los indios Sudamericanos, los aborígenes australianos y los negros africanos. En un estudio reciente (10) en el que se incluyeron 2.356 pacientes procedentes de tres registros nacionales de EspA (español REGISPONSER, belga ASPECT y latinoamericano RESPONDIA), la prevalencia de HLA-B27 fue del 71% en el grupo latinoamericano y del 83% en el grupo europeo ($p < 0,001$).

En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa en torno a un 0,3 o 1,8%, lo que equivaldría a la presencia de, al menos, medio millón de pacientes con EA en España. A estas cifras habría que añadir las del resto de las EspA, con lo que la cifra total de afectados por este grupo de enfermedades no es nada despreciable. En España, por el momento solo disponemos de datos procedentes del Estudio Nacional de Validación de Espondiloartritis (11), que demostró una prevalencia media del 13% en pacientes que consultaban servicios de Reumatología, y que varía del 8 al 16% entre las diferentes regiones españolas. Se trata pues de enfermedades de prevalencia relativamente elevada, y que por tanto representan una carga socio sanitaria importante. La prevalencia de lumbalgia inflamatoria (LI) es del 0,8%, según resultados del estudio EPISER. No disponemos de mucha información sobre la incidencia de las EspA, estimada en 0,84-77 casos cada 100.000 habitantes/año. La incidencia publicada hasta la fecha de la EA (ajustada por sexo y edad) varía desde 0,3 hasta 7,3 casos/100.000 habitantes/año (12) (7) (13) (14). La incidencia anual estimada en España según el estudio *ESPIDE*P, es de aproximadamente 62,5 casos por 100.000 (15).

1.2.5 Criterios de clasificación clásicos

La diferencia entre criterios de clasificación y criterios diagnósticos ha sido motivo de debate en los últimos años. La mayoría de los criterios inicialmente desarrollados para la clasificación de enfermedades reumáticas para la investigación clínica son ampliamente usados como criterios diagnósticos. Los criterios diagnósticos se diseñan para ayudar a los clínicos a establecer diagnósticos en condiciones de práctica clínica habitual, mientras que los criterios de clasificación son instrumentos discriminatorios cuyo objetivo es diferenciar una enfermedad específica de un grupo de enfermedades con fines de investigación clínica o epidemiológica, por lo que deben presentar alta especificidad, mientras que los criterios diagnósticos deben tener una alta sensibilidad para perder el menor número de pacientes, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. Dada la baja prevalencia de las EspA y la alta incidencia de la lumbalgia en la población general, lo ideal sería disponer de criterios diagnósticos con alta especificidad. Los primeros criterios de clasificación estandarizada e internacional se establecieron en Roma en 1961, los cuales especificaban que un diagnóstico se podía establecer bien en presencia de SI bilateral más uno de cinco criterios clínicos o si cuatro de estos cinco criterios estaban presentes. En 1966 se desarrollaron los criterios de Nueva York, en los que se establecía la diferenciación entre EA definida y la EA probable según las manifestaciones clínicas o el grado de afectación radiológica de las articulaciones sacroilíacas. Finalmente, se publicaron los Criterios de Nueva York modificados (16) (Figura 1.3), según los cuales la presencia de sacroileitis (SI) bilateral grado II o unilateral grado III-IV es indispensable para el diagnóstico. Estos criterios de categorización fueron desarrollados para clasificar a los pacientes con EA, y tienen una elevada sensibilidad (83%) y también una alta especificidad (98%).

Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> · Dolor lumbar de al menos tres meses de duración, que mejora con la actividad física y empeora con el reposo. · Limitación de la movilidad de la columna lumbar en el plano frontal y sagital. · Disminución de la expansión torácica en relación a los valores normales para su edad y sexo.
Criterios radiológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Sacroileitis radiológica - Bilateral al menos grado II o - unilateral grados III o IV.

Figura 1.3: Criterios de New York modificados para el diagnóstico de EA.

EA definida: si cumple el criterio radiológico y al menos un criterio clínico.

Además de los criterios de clasificación de la EA, se han definido la mayor parte de los criterios para la clasificación del resto de enfermedades pertenecientes al grupo. El problema de los criterios para la EA es que están enfocados exclusivamente a las características axiales, sin contemplar otras características clínicas de la enfermedad y, además, para establecer el diagnóstico de EA de forma definitiva es necesaria la constatación de signos radiológicos que pueden ser de aparición tardía, por lo que no son útiles en fases iniciales de la enfermedad ni en formas indiferenciadas. De hecho, se sabe que, aunque más del 90% de los pacientes con EA tienen SI radiológica, son necesarios entre 8 y 9 años para que esta sea detectable en la radiografía simple, lo cual supone un retraso diagnóstico importante. Precisamente, con la intención de incluir al subgrupo de pacientes con EspAInd, y a aquellos que se encuentren en la fase inicial de su enfermedad, se desarrollaron dos sistemas de criterios de clasificación para el grupo entero de las EspA, independientemente de la sintomatología predominante, permitiendo clasificar a los pacientes dentro del grupo de las EspA. Los de B. Amor (17) (Figura 1.4) y los de Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías (ESSG) (18)(Figura 1.5).

Signos clínicos, clínicos	
Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal o ambas	1
Oligoartritis asimétrica	2
Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno	1 o 2
Dactilitis	2
Talalgia u otra entesopatía	2
Iritis	2
Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis	1
Antecedente de diarrea un mes antes del inicio de la artritis	1
Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas	2
Criterios radiológicos	
Sacroileítis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior)	2
Predisposición genética	
HLA-B27 positivo, antecedentes familiares de espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, Psoriasis, Uveítis o Enteropatía	2
Respuesta al tratamiento	
Mejoría franca de los síntomas en 48 horas con el empleo de AINE, recaída rápida (48 horas) de las molestias con su interrupción, o ambos factores	2

Figura 1.4: Criterios de Amor para la clasificación de las espondiloartropatías.

Se diagnostica espondiloartritis si la suma de los puntos de los 12 criterios es superior o igual a 6 puntos

Los criterios de Amor consisten en una relación de síntomas y signos, ninguno de los cuales es obligatorio para clasificar la enfermedad, sino que cada uno tiene una puntuación que puede ser 1 o 2, siendo necesario alcanzar 6 o más puntos para clasificar

al paciente dentro del grupo de las EspA. Los criterios del grupo europeo para el estudio de las Espondiloartropatías (ESSG), por el contrario, precisan partir de un paciente con dolor axial y/o artritis periférica, más un criterio menor.

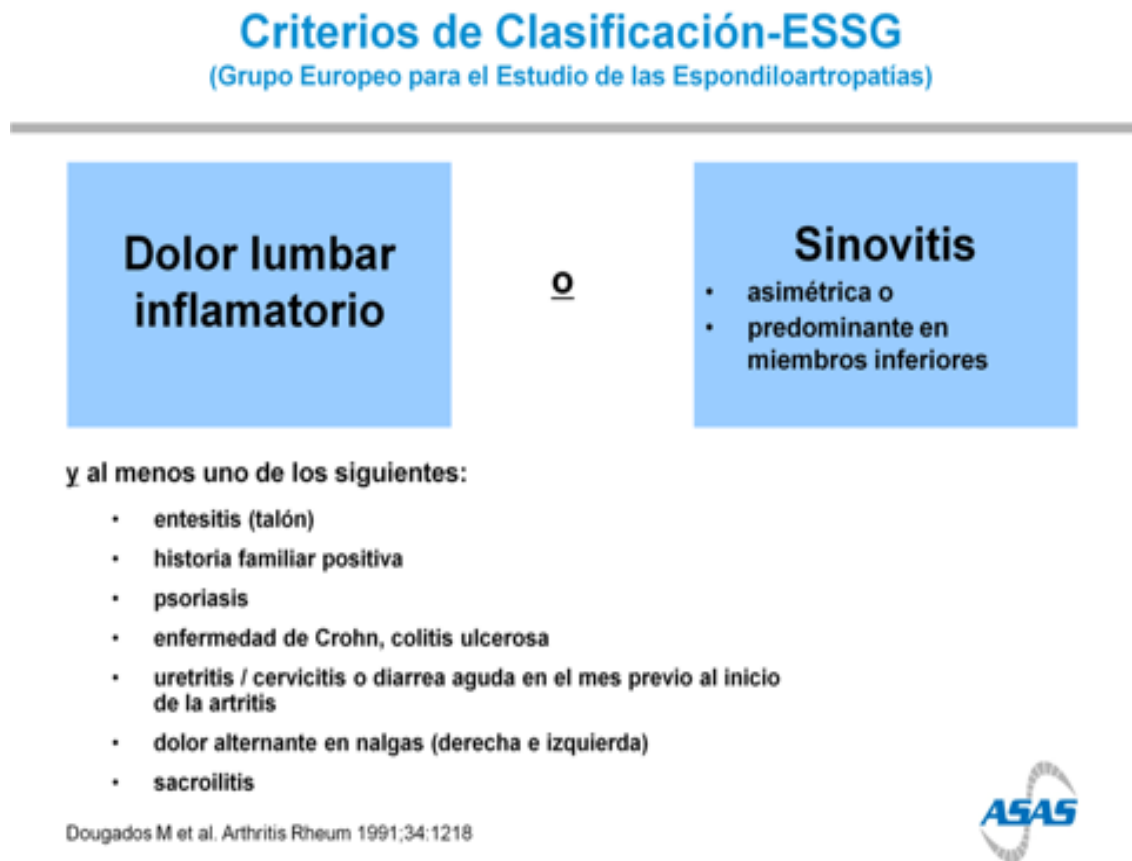


Figura 1.5: Criterios de clasificación de ESSG (Grupo Europeo para el estudio de las espondiloartropatías).

Entre ambos sistemas hay otras diferencias que es importante reconocer; así, en el ESSG no se contemplan los siguientes criterios (que sí aparecen en los de Amor): a) criterio número 4, dedo “en salchicha” (aunque no es el síntoma más frecuente, pero sí es muy particular de este grupo de enfermedades, por lo tanto pueden atribuírsele dos puntos; b) criterio número 6, iritis o uveítis anterior aguda; c) criterio número 12, mejoría del dolor con los AINE y/o por la recaída con la supresión del tratamiento. Los dos sistemas de criterios fueron evaluados en España en un estudio multicéntrico en el que participaron 28 centros reumatológicos y se incluyeron 1.460 pacientes. Los resultados (19) demostraron que ambos poseen unas excelentes cualidades en términos de sensibilidad (Amor = 90,8% y ESSG = 83,5%) y especificidad (Amor = 96,2% y ESSG =

95,2%). En pacientes con enfermedad de reciente comienzo, de menos de un año desde el diagnóstico, la sensibilidad (Amor = 91,2% y ESSG = 82,5%) y la especificidad (Amor = 97,8% y ESSG = 96,9%) son lo suficientemente altas como para que estos criterios puedan ser utilizados en la práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estudios longitudinales fallaron a la hora de demostrar su consistencia.

Hasta la fecha, los criterios diagnósticos clásicos (17) (18) (20) , se han basado en la existencia de sacroileitis radiológica, lo que suponen una elevada especificidad diagnóstica de la enfermedad, pero que condicionan un elevado retraso diagnóstico, ya que para que existan anomalías evidentes por radiología simple han de pasar de 5 a 10 años desde la aparición de los primeros síntomas (21) (22) (23).

1.2.6 Nuevos criterios del grupo ASAS

Recientemente la organización ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis international Society) ha desarrollado y validado unos nuevos criterios para clasificar a los pacientes de acuerdo con su forma clínica de expresión predominantemente axial (24) (25) o periférica (23) (Figura 1.6). En el subtipo axial, una dolencia puede clasificarse como EspA axial si presenta dolor lumbar de al menos 3 meses de evolución e inicio antes de los 45 años de edad. También debe observarse una SI definida en imagen más al menos una característica de EspA de las once que se han definido, o bien que el paciente sea HLAB27 positivo más, al menos, dos de estas características. Para el subtipo periférico, se requiere la presencia de artritis o entesitis o dactilitis como criterio de entrada, más una o dos de las características que se definen. Los criterios de Amor y el ESSG incluyen al espectro completo de la enfermedad, pero no nos permiten conocer cuál es la sintomatología predominante del paciente. Los nuevos criterios de la ASAS tienen la ventaja de que permiten describir al grupo como un conjunto pero, a la vez, informan del tipo de sintomatología predominante (26). Los nuevos criterios de clasificación tuvieron un rendimiento claramente mejor que los criterios de Amor y los del ESSG, que fueron realizados en la época anterior al desarrollo de la RM. Incluso cuando se modifican estos añadiéndole la RM, siguen presentando una mejor especificidad los criterios de la ASAS, al compararlos con los criterios del ESSG modificados por RM (sensibilidad 85,1%, especificidad 65,1%) y ligeramente mejor que

los criterios de Amor modificados con RM (sensibilidad 82,9%, especificidad 77,5%).

Para los criterios de EspA axial, la SI sigue siendo la marca de la enfermedad, pero contempla los hallazgos por RM para el diagnóstico de SI, no sólo la SI radiológica. En pacientes sin imagen positiva, la presencia del HLAB27 es una característica significativa. Otra importante diferencia con los criterios antiguos es que la LI no es obligatoria, siendo el criterio de entrada dolor lumbar de más de 3 meses en un paciente de 45 años, mientras que el dolor lumbar inflamatorio (DLI) o LI se encuentra como una de las características clínicas adicionales, según la nueva definición de ASAS de DLI (27). La sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios son: para los criterios de EspA axial 82,9% y 84,4%, respectivamente, y para los criterios de EspA periférica 78,0% y 82,2%.

Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis (EsP)

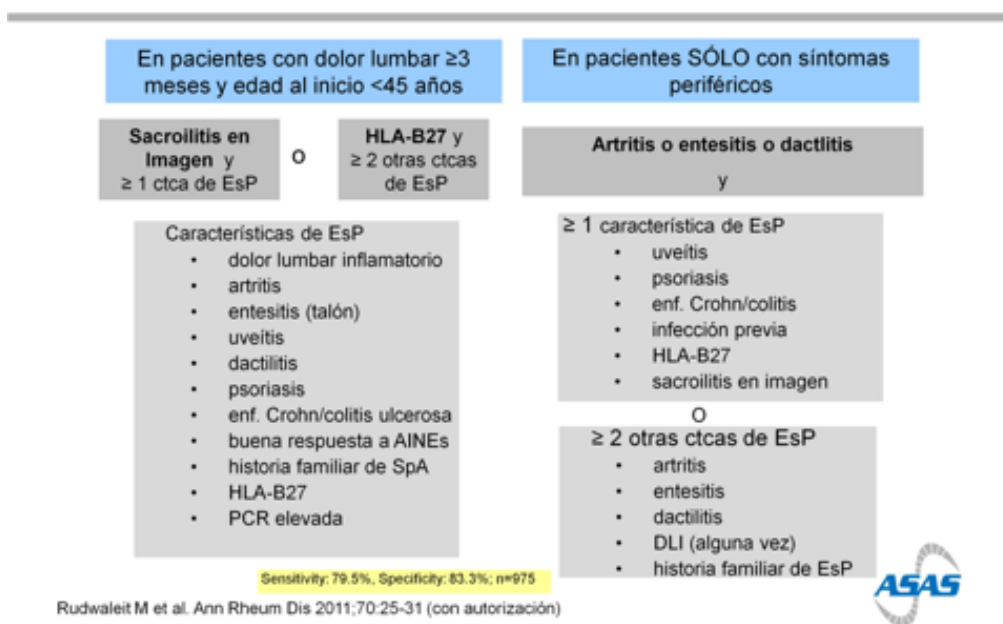


Figura 1.6: Nuevos criterios de clasificación para la Espondiloartritis axial o periférica del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Working Group).

Los criterios de ASAS se han desarrollado como criterios de clasificación, pero, si se aplican en un escenario en el que la prevalencia de la enfermedad sea alta (consulta de Reumatología atendiendo a pacientes con sospecha de EspA) pueden también ser usados como criterios diagnósticos. En otros escenarios, como en Medicina general, no

se dispone de datos suficientes para ser usados para el diagnóstico.

Los nuevos criterios fueron validados en un estudio de cohortes internacional , con una sensibilidad global del 82,9% y una especificidad de 84,4%, frente a los criterios de Amor (sensibilidad 82,9% y especificidad 77,5%) y los de ESSG (sensibilidad 85,1% y especificidad 65,1%), aunque debemos aclarar que el diagnóstico teniendo en cuenta solo la rama de la imagen presentaba por sí sola una sensibilidad más baja (66,2 %) y una mayor especificidad (97,3%).

Recientemente Sepriano y colaboradores (28) han analizado la validez de los nuevos criterios de clasificación de las formas axiales y periférica, mostrando un valor predictivo positivo global (VPP) para el diagnóstico de EspA del 93,3%. Cuando analizaron este VPP según el ítem de clasificación usado se observó cómo descendía hasta un 86% si teníamos en cuenta solo la rama de la imagen y a un 88% si se usaba la rama clínica. Mientras que cuando se combinaban ambos el VPP era muy superior, siendo del 98%.

En resumen, los nuevos criterios ASAS permiten una clasificación mejor de los pacientes con EspA axial y periférica que los anteriormente desarrollados, en especial en fases iniciales de la enfermedad. También pueden ayudar a los reumatólogos en la práctica clínica a diagnosticar la EspA axial en pacientes que presentan dolor de espalda crónico. Otro de los potenciales objetivos de estos criterios es facilitar la realización de ensayos clínicos y estudios de observación en pacientes con EspA axial prerradiográfica, y probablemente permita ampliar el tratamiento con fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) a este grupo de pacientes.

1.2.7 Etiopatogenia

El conocimiento de la fisiopatología de las EspA es de gran relevancia para su manejo clínico y terapéutico. La agregación familiar se relaciona con la genética más que con factores ambientales, como demuestran estudios en gemelos en los que se observó que el porcentaje de concordancia era mucho mayor en monocigóticos que en dicigóticos, estimándose que el factor genético contribuye en un 80-90% en la susceptibilidad para la EA. El factor genético más importante es el HLA-B27 (29), una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, presente en el 80-90% de

los pacientes con EA. Se han encontrado alelos que se piensa que son protectores, como el HLA-B2706 y HLAB-2709. Sin embargo, solo una pequeña proporción de personas en la población general que poseen HLA-B27 desarrollan EA (2-3%), y el HLA-B27 explica solo el 20-40% de la susceptibilidad a EA, lo que sugiere que existen otros genes adicionales que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han permitido identificar varios de estos genes adicionales (30), entre ellos algunos en los que se ha observado una asociación definitiva, como los genes para la aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico (ERAP)(31) (32), para el receptor de la interleucina (IL) 23 (IL23R) y el gen desierto en cromosoma 2p15 y 21q22, y otros en los que se cree que presentan una potencial asociación como los genes para el receptor 1 del TNF (TNFSF1A), la molécula de señalización del receptor 1 del TNF asociado a proteínas de dominio de muerte (TRADD), la citoquina TNFSF15 de la superfamilia del TNF, la IL 1alfa (1IL1A), el receptor 2 de la IL1 (IL1R2), el receptor 2 del gen de la toxina del ántrax (ANTXR2)(33) y el dominio de la proteína 9 de la caspasa (CARD9). Otros subtipos de EspA también presentan esta fuerte predisposición genética. La ausencia de agregación familiar de distintas características fenotípicas de los subtipos de EspA sugiere un factor genético dominante compartido en todas las formas de EspA, con contribución adicional de factores adicionales genéticos y ambientales que favorecen la diversidad fenotípica.

En los últimos años se han descrito tres hitos importantes en la patogenia de la EspA:

1. El microbioma y la disbiosis intestinal: Ciccia (34) (35) y colaboradores ha demostrado en un estudio muy reciente, que la disbiosis intestinal es muy frecuente en los pacientes con EspA y que en éstos las células del sistema inmune innato, que son las encargadas de controlar la homeostasis intestinal, tienen una activación diferente. Este tipo de células tiene como función inducir la apoptosis y la detección de células T específicas contra bacterias comensales y es por ello que probablemente existe un nexo causa-efecto entre esta disbiosis y la desregulación inmune, ya que el microbioma ileal de pacientes con EA difiere significativamente de la población sana, y se caracteriza por un aumento de 5

familias bacterianas: *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Bacteroidacea*.

2. Eje inflamatorio IL23/IL17 y la interrelación entre el intestino y las articulaciones:

Entre las evidencias más claras de la relación intestino-articulaciones destacan las aportadas por los modelos animales y entre ellos, sobre todo, la rata transgénica (HLA-B27/human b2-microglobulina) de Joel Taurog (36) , que desarrolla espontáneamente una enfermedad similar a EspA, y afecta al tracto gastrointestinal, las articulaciones periféricas y axiales, el aparato genitourinario masculino, la piel, las uñas y el corazón. La mayor afectación está en el intestino, lo que indica que es allí donde se inicia y perpetúa el proceso. Posteriormente se demostró que tal expresión se inhibe en situaciones de asepsia, lo que sugiere un papel patogénico a los microorganismos del medio ambiente o intestinales. Posteriormente en pacientes con EA Se ha puesto de manifiesto que los pacientes expresan un tipo de células muy relevantes denominada *células linfoides innatas tipo 3* (ILC3) que residen en la mucosa intestinal y que responden al estímulo de IL-23 segregando IL-17 e IL-22, teniendo por tanto una actividad pro-inflamatoria y mediando la inmunidad a infecciones bacterianas extracelulares por apoptosis (Véase figura 1.7). Ciccia y colaboradores (37) (34) encontraron este tipo de células tanto en sangre periférica como en líquido sinovial y en medula ósea edematosa de pacientes con EA, lo que sugiere que existe un eje migratorio de estas células entre el intestino y las articulaciones en las cuales la inflamación se induciría por la secreción de IL-17 e IL-22.

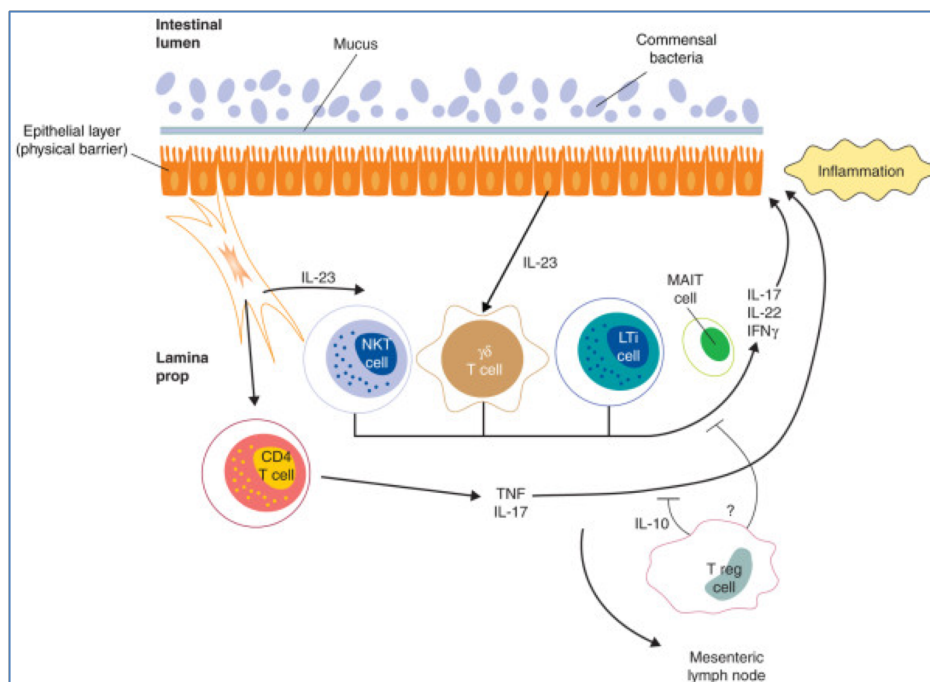


Figura 1.7: microbioma y disbiosis intestinal en EspA.

3. Microbioma, disbiosis y HLA-B27: según algunas observaciones clínicas se piensa que la presencia de HLA B27 influye en la composición de la microbiota induciendo disbiosis (figura 1.6). Costello (38) y colaboradores estudiaron el microbioma intestinal de individuos sanos con presencia o no de HLA B27 y observaron que los individuos sanos portadores de HLA B27 tenían una disminución de *Veillonellaceae* y de *Clostridiales* y un aumento de *Bacteroidaceae* y *Ruminococcaceae* reproduciendo éste el perfil bacteriano de los pacientes con EA, por tanto los resultados sugieren que el HLA B27 tiene efecto sobre el microbioma induciendo esta disbiosis y por tanto, éstas precederían a la enfermedad.

Dos nuevas hipótesis defienden que las EspA son más una enfermedad autoinflamatoria que autoinmune, dado que el HLA-B27 tiene un papel en el desencadenamiento de una respuesta inmune más que como presentador de antígenos y la inflamación se produciría en zonas de estrés bacteriano o mecánico. En este escenario, dos citoquinas son las más importantes para la propagación y perpetuación de la inflamación en las EspA: el TNF-alfa y la IL 23.

Otra consideración importante sobre la etiopatogenia de las EspA es que el daño estructural es el resultado de dos procesos interrelacionados, *remodelación ósea prominente* que conduce a una proliferación ósea y *anquilosis*. En este sentido, también existen varias teorías que intentan explicar estos fenómenos, en las que se supone que vías moleculares y celulares de destrucción de cartílago y hueso se encontrarían activadas en los sitios de inflamación, en los que estarían implicados el TNF, así como vías de formación endocondral como la vía Wnt y las células estromales y las proteínas morfogénicas de la matriz ósea. Se presupone un desacoplamiento entre ambos procesos, de modo que el mismo desencadenante que pone en marcha el fenómeno inflamatorio y la destrucción ósea induce vías de formación ósea.

1.2.8 Diagnóstico

Hasta hace poco, el diagnóstico precoz de la EA tenía un valor relativo, como consecuencia de la falta de medidas terapéuticas específicas. Afortunadamente, en la última década, se han producido importantes cambios en este sentido, con el advenimiento de las terapias biológicas, que han revolucionado el tratamiento de las EspA, así como el papel preponderante que han adquirido las técnicas de imagen en el diagnóstico de estos procesos y, en los últimos años, concretamente la RM y los ultrasonidos. El diagnóstico definitivo de la EA (una vez establecida) es relativamente sencillo. Lo difícil es establecer un diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad (EspA). Sin embargo, el objetivo clínico-terapéutico es precisamente llegar a establecer el diagnóstico precoz, para poder instaurar cuanto antes un tratamiento eficaz que permita evitar el desarrollo de limitación funcional o daño estructural

De hecho, se sabe que en España el retraso medio entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la EA es superior a los 6 años (39). Esto puede ser debido, en parte, a que los criterios de clasificación requieren la presencia de signos que aparecen de forma tardía, como es el daño observado en radiología simple. Por este motivo, recientemente se han propuesto nuevos criterios diagnósticos para las EspA, que permiten identificar de forma precoz a estos pacientes. Otra de las razones que podrían explicar el retraso del diagnóstico es que los médicos de Atención Primaria no

conocen bien los síntomas de la enfermedad en sus estadios iniciales, en lo que se denomina también fase pre-radiológica de la enfermedad. Y es un hecho probado que la identificación temprana de los síntomas iniciales y la derivación al reumatólogo contribuyen a un diagnóstico precoz de las EspA.

1.2.8.1 Sospecha clínica

La sospecha diagnóstica de las EspA se basa fundamentalmente en las manifestaciones clínicas. Los hallazgos clínicos son de considerable interés, ya que son accesibles a todos los clínicos.

A) Dolor lumbar

El dolor lumbar crónico es considerado el síntoma de presentación más frecuente de las EspA, condicionado por la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas y del raquis, que se caracteriza por dolor en las nalgas (fijo o alternante), que se irradia por la cara posterior del muslo hasta la rodilla, de carácter inflamatorio (preferentemente nocturno y con muy buena respuesta a AINE) con dolor, igualmente de carácter inflamatorio, en la región lumbar, dorsal o cervical, de manera aislada o en diferentes combinaciones. Las características del dolor de los pacientes con EspA suelen responder a los factores diferenciales del dolor axial inflamatorio propuestos por Calin en 1977: inicio antes de los 40 años, comienzo insidioso, persistencia durante más de 3 meses, asociado a rigidez matinal y mejoría con ejercicio (40) (41). La presencia de 4 de estos criterios permite realizar el diagnóstico de LI con una sensibilidad del 38% y una especificidad del 100%. El grupo ASAS ha desarrollado y validado unos nuevos criterios de DLI que discriminan mejor que los propuestos por Calin, los cuales derivaban de la discriminación entre pacientes con EA frente a pacientes sin EA, mientras que los nuevos criterios de la ASAS discriminaron entre pacientes con DLI y sin DLI, en un ejercicio con pacientes reales realizado por expertos y posteriormente validados en un amplio estudio prospectivo. Se considera que el paciente los cumple si están presentes 4 de 5 de los siguientes criterios: edad inferior a 40 años, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, no mejoría con el reposo y dolor nocturno que mejora al levantarse. La sensibilidad de estos criterios fue del 79,6% y la especificidad 72,4%.

B) Otros hallazgos clínicos articulares

La afectación articular periférica se caracteriza por la inflamación (sinovitis o artritis) oligoarticular asimétrica, predominantemente en miembros inferiores (rodilla, tobillo, metatarsofalángicas, etc.) Otra característica de las EspA es el síndrome entesopático, el más específico de las EspA, que se conforma por el dolor e inflamación en las entesis (puntos anatómicos de inserción ósea de tendones, fascias y ligamentos) (42) (43) en cualquiera de sus múltiples localizaciones (predominantemente en esqueleto axial y extremidades inferiores) (Véase Figura 1.8). Esta entesitis que es considerada como una lesión patognomónica de las EspA, muestra una tendencia posterior a producir fibrosis, osificación, y formación de hueso nuevo (44) provocando el desarrollo de osificaciones (Véase Figura 1.9) que se manifiesta por la presencia radiográfica de un daño estructural con la aparición de sacroileítis y formación de sindesmofitos en cuerpos vertebrales, que en última instancia pueden formar puentes (anquilosis) con la consecuente reducción de la movilidad espinal del paciente y una peor función física (45). También es característica la presencia de dactilitis o inflamación difusa de los dedos de las manos y de los pies por inflamación del sistema tendinoso periarticular.

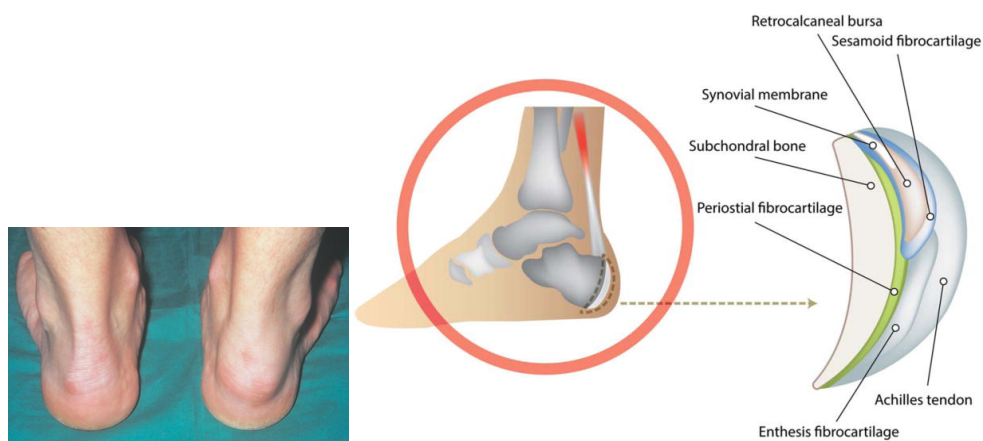


Figura 1.8: imagen de entesitis aquilea derecha y dibujo que representa cada una de las estructuras que forman parte de la entesis.

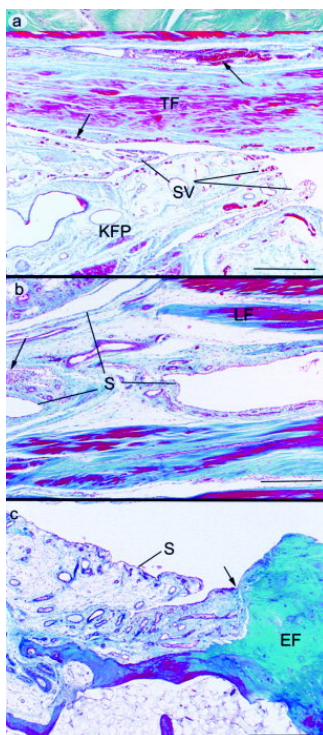


Figura 1.9: Imágenes histológicas del complejo entesítico-sinovial demostrando la invasión de la membrana sinovial de la entésis. Tomado de M. Benjamin and D. McGonagle: *The Journal of Rheumatology Supplement* August 2009, 83 12-13.

- C) Manifestaciones extraarticulares:** Acontecen con diferente frecuencia en los pacientes con EspA.
- D) Afectación ocular.** Uveítis anterior aguda o iridociclitis que aparece en uno de cada cuatro pacientes; es recidivante, unilateral, autolimitada y generalmente cura sin secuelas.
- E) Manifestaciones mucocutáneas.** Lesiones en la piel o las mucosas que pueden presentarse en diversos grados y frecuencias; en ocasiones son el síntoma dominante, hasta una manifestación menor que puede pasar desapercibida, pero que es importante buscar entre los pacientes con EspA, con cualquiera de ellas, y se pueden desarrollar mucho tiempo antes de la aparición de los síntomas más típicos de la enfermedad. La más conocida es la psoriasis cutánea. Otras lesiones son el eritema nodoso o el pioderma gangrenoso. Muy característica de la ARe, pero no exclusiva, es la presencia de queratodermia blenorragica o pustulosis palmoplantar.

F) Gastrointestinales. Inflamación intestinal que puede ser aguda o crónica.

G) Otras manifestaciones asociadas. Menos frecuentes son la afectación cardíaca (trastornos de la conducción, insuficiencia aórtica y aortitis), pulmonar (fibrosis apical, afectación ventilatoria por restricción de la caja torácica) y renal (nefropatía IgA, amiloidosis).

1.2.8.2 Laboratorio

En general, la inflamación en las EspA tiene poca manifestación en los hallazgos de laboratorio, y no hay ningún marcador biológico de inflamación específico que permita establecer un diagnóstico. La sensibilidad estimada de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) es baja (38-45%) sobre todo en pacientes con EspA de larga evolución y en formas no asociadas a otras entidades como la Psoriasis y la Enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, la determinación del HLAB27 es extremadamente relevante para el diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de EspA, pero su valor diagnóstico de forma aislada es escaso en pacientes con lumbalgia crónica, porque está presente en un 5-10% de la población general, por lo que la probabilidad pre-test en estos casos es baja.

1.2.8.3 Imagen

La SI es la marca de las EspA y está incluida en todos los criterios de clasificación de EspA. Sin embargo, aunque el 50-70% de los pacientes desarrollarán EA, la SI radiográfica tarda en observarse entre 5 y 10 años, y en el 15-25%, aún más (46). Las técnicas clásicamente usadas han sido la radiología convencional (RX) y la tomografía convencional (TAC), las cuales permiten visualizar cambios crónicos pero no cambios iniciales inflamatorios, y la gammagrafía ósea, que actualmente está en desuso por su baja sensibilidad y especificidad. En este sentido, la introducción de la RM para el diagnóstico de las EspA ha supuesto un gran avance, ya que es capaz de detectar evidencias precoces de inflamación, así como daño estructural en articulaciones sacroilíacas y en la columna. Asimismo, la ecografía ha emergido para la valoración de las entesis en las EspA.

Radiología convencional

Sigue siendo considerada la piedra angular del diagnóstico y la clasificación de las EspA, aunque por la propia definición de estas enfermedades no es de esperar que aparezcan datos radiográficos hasta pasado un tiempo a pesar de que, generalmente, en estos momentos ya podemos hablar de EA. Por tanto, haremos la descripción detallada más adelante.

TAC

Además de la RX, otra técnica de imagen usada es la tomografía computarizada (TAC), que detecta lesiones estructurales de forma más clara, dado que presenta mejor definición ósea y tiene menor variabilidad inter- e intra-observador que la RX. Sin embargo, utiliza una mayor radiación, aspecto importante teniendo en cuenta que se trata de pacientes jóvenes, más sensibles a las radiaciones ionizantes. Detecta erosiones, esclerosis y anquilosis de modo que se usan grados superponibles a los de radiografía.

Tanto la RX como el TAC tienen baja sensibilidad en estadios precoces de la enfermedad, ya que únicamente detectan lesiones estructurales consecuencia de la inflamación continua o fluctuante y estos daños requieren años de inflamación, y por tanto de síntomas, antes de ser visibles radiológicamente. Desde la aparición de los primeros síntomas pueden pasar entre 6-9 años hasta que se detectan cambios estructurales radiográficos; además sólo entre un 25-35% de los pacientes presenta sacroileitis tras 10 años desde el inicio de la enfermedad (47), lo cual conlleva un importante retraso diagnóstico. Usando los criterios clásicos se calcula que existe un retraso en el diagnóstico de 4 a 9 años.

Así, se hace necesario el uso de otras técnicas para establecer un diagnóstico precoz en fases iniciales de la enfermedad, ya que este aspecto es el principal factor pronóstico en la progresión de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

Actualmente, se considera que la Resonancia Magnética (RM) es la técnica de imagen más relevante en el diagnóstico de sacroileitis precoz.

Resonancia magnética

Hay evidencia de la utilidad de la RM para detectar inflamación de tejidos blandos, en la médula ósea de la columna vertebral y en sacroilíacas, de forma precisa y precoz (48). La mayoría de las anomalías pueden detectarse con una combinación de secuencias T1 para medir daño estructural crónico y STIR (Short Tau Inversion Recovery) y T1 tras la administración de contraste intravenoso de gadolinio, efectivas para detectar evidencias de inflamación aguda, aunque actualmente está en desuso la utilización de contraste, dado que aumenta el tiempo y el coste de la exploración y aporta pocas ventajas sobre la secuencia STIR. La secuencia T1 es de utilidad para detectar lesiones crónicas tales como erosiones, esclerosis y proliferación ósea, acumulación de grasa en la médula ósea e irregularidades de la superficie articular traducidas como imágenes de alta intensidad en T1 y alta en STIR, mientras que la secuencia STIR es eficaz para detectar lesiones agudas.

De forma general debemos saber que:

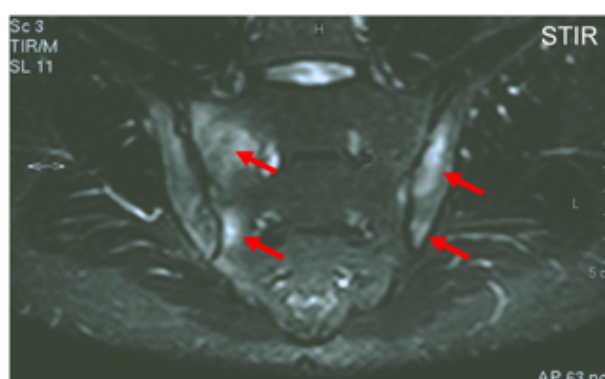
- Los cambios inflamatorios activos se visualizan mejor con la secuencia STIR, T2 con saturación grasa y T1 ponderadas con saturación grasa y contraste con gadolinio (T1-Gd-SG) aunque esta última es más costosa y añade pocas ventajas sobre el uso de STIR (49)
- Los cambios crónicos como la degeneración grasa o las erosiones se ven mejor en secuencias T1.
- Las zonas más estudiadas son las articulaciones sacroiliacas y de columna vertebral
- En sacroilíacas: se usan cortes semicoronaes a lo largo del eje mayor del hueso sacro, en secuencia T1, T2 y STIR. (50)

Se han definido criterios de RM positiva tanto para hallazgos agudos como para cambios crónicos. La RM es sensible para detectar edema de médula ósea (EMO) y erosiones no visibles en la RX. El EMO se manifiesta como imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en STIR, reflejo de la presencia de infiltrado inflamatorio articular tanto

en sacroilíacas como en la columna (51). El grupo ASAS ha incluido la RM de sacroilíacas como uno de los brazos de entrada en los nuevos criterios de clasificación, y se han definido los hallazgos en sacroilíacas indicativos de EspA (RM positiva), según los criterios de clasificación de la EspA axial, los cuales fueron explicadas previamente (52). Así, en las articulaciones sacroilíacas podemos observar capsulitis, sinovitis, entesitis y osteítis. Se observan como lesiones inflamatorias en STIR (hiperintensidad). Se considera RM positiva cuando se detectan lesiones inflamatorias claras de EMO u osteítis de localización típica (médula ósea subcondral o periarticular), al menos en dos cortes consecutivos o más de una lesión en el mismo corte. (Véase figura 1.10)

Definición de RM Positiva de Articulación SI

- edema óseo subcondral
- sacroilitis (bilateral) aguda



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1520-1527 (con autorización)



Figura 1.10: muestra un corte de articulaciones sacroiliacas con RM STIR, en la que las flechas rojas señalan la presencia de varias lesiones activas en un único corte (edema óseo subcondral)

La RM como herramienta diagnóstica tiene una buena especificidad (88-95%), pero una sensibilidad limitada para la detección de inflamación de bajo grado (32-50%). Además, la RM tiene también un papel en la monitorización de la enfermedad, fundamentalmente para valorar la respuesta al tratamiento biológico, habiéndose demostrado suficientemente su utilidad.

Recientemente Lambert (53) considera que esta definición es sólida para la

clasificación de pacientes con EspA, que debemos evaluar las lesiones usando simultáneamente las secuencias T1 y STIR y que la evaluación de daños crónicos como la presencia de erosiones puede aumentar la confianza para el diagnóstico de la enfermedad, pero no hay datos concluyentes para añadir este tipo de lesiones a la definición y propone que las busquemos sólo si existen lesiones inflamatorias dudosas.

La RM de columna vertebral ha sido menos estudiada que la de SI y no forma parte de ningún grupo de criterios de clasificación/diagnóstico de EspA, pero no debemos olvidar que puede existir entre un 10 y un 30% de pacientes que no tienen lesiones activas en SI y sí en columna (54). El lugar de aparición de las lesiones en los cuerpos vertebrales son los ángulos vertebrales anteriores (*signo de Romanus*), los posteriores, los platillos vertebrales adyacentes al disco (*signo de Andersson*), articulaciones facetarias, pedículos, articulaciones costovertebrales o en la entesis de los ligamentos supraespinoso, interespinoso o amarillo (Figura 1.11). Estos hallazgos no son patognomónicos y pueden aparecer en otras patologías como en discoartrosis, espondilodiscitis séptica, enfermedad de Paget, enfermedad de *Scheuermann*, metástasis óseas o hiperostosis idiopática difusa. La evaluación de la columna se puede realizar con cortes sagitales dividida en 2 segmentos: desde C1 a D10 y desde D10 hasta S2 con secuencias T1 y STIR suele ser suficiente, aunque la administración de Gd aumenta la sensibilidad para detectar las lesiones de elementos posteriores.



Figura 1.11: A) RM sagital de columna dorsal en T1 y B) RM sagital en T2
Lesiones en las esquinas de las vértebras hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 denominadas lesiones Romanus.

Poder conocer si las lesiones iniciales que objetivamos en la RM (lesiones agudas o infiltración grasa) son capaces de predecir el desarrollo de daño futuro (osificación) es, probablemente, el punto de mayor trascendencia en el estudio actual de la RM de columna. Varios estudios se han diseñado en este sentido (55) (56) (57) (58) con RM basales y posteriores al tratamiento con anti TNF. Globalmente concluyen que la aparición de nuevos sindesmofitos aparece más frecuentemente en los bordes donde en la RM inicial se visualizaba inflamación, y que se desarrollan con más frecuencia en los bordes donde se observa que la inflamación se habían resuelto y aparecían las lesiones crónicas de infiltración grasas, siendo éstas lesiones buenas predictoras del desarrollo posterior de sindesmofitos (58), aunque otros estudios no avalan esta teoría. Recientemente (59), Sudoł-Szopińska y colaboradores quisieron objetivar si la RM de SI era útil para predecir la progresión radiográfica a nivel espinal. Para ello estudiaron a 110 pacientes con EspAax de menos de 5 años de evolución, a los que realizaron una RM de SI basal y a los 2 años de seguimientos y observaron que los pacientes que presentaron progresión (un 23 %) presentaban en la RM basal nivel de SI en un número elevado de lesiones de metaplasia grasa y que fueron éstos pacientes los que presentaban un cambio en el m-SASSS a los 2 años de más de 2 puntos.

En resumen podríamos decir que no está muy claro el papel que juega la RM de las articulaciones SI, sin tener en cuenta otros hallazgos característicos de las EspA, para valorar el pronóstico de evolución de estos pacientes. Los estudios prospectivos evaluados hasta la fecha, indican que la especificidad de las lesiones de RM axiales es probablemente inferior a la que se asume y se necesita de una definición más precisa y estandarizada de "lesiones específicas" (47).

Ultrasonidos

La ecografía tiene gran utilidad en el estudio de partes blandas y hueso cortical y, en concreto, de las entesis que característicamente se ven afectadas en las EspA seronegativas. Los ultrasonidos son muy útiles para detectar alteraciones en la afectación periférica de las EspA: sinovitis, bursitis, entesitis, tendinitis y daño en el hueso cortical. Es una técnica barata y que puede utilizarse en la cabecera del paciente.

La principal desventaja que presenta es que es una técnica operador dependiente y necesita un entrenamiento para su interpretación. Tradicionalmente se han utilizado los ultrasonidos con escala de grises, a lo que más recientemente se ha ido añadiendo el uso de *power Doppler*, que permite evaluar el flujo sanguíneo en el área explorada como reflejo de la inflamación activa (60). El estudio ecográfico de las entesis permite detectar lesiones agudas y precoces, así como lesiones crónicas. En el tendón puede manifestarse una alteración de la ecogenicidad fibrilar normal, con pérdida de su patrón homogéneo, borrado de los márgenes y engrosamiento irregular. Tiene capacidad también para detectar lesiones intratendinosas y focos iniciales de calcificación. Además, pone de manifiesto, con mayor sensibilidad e incluso más precozmente que la RM, erosiones incipientes. También hay que destacar la superioridad de la ecografía respecto a la RM en la detección precoz de cambios inflamatorios en las entesis. La ecografía resulta de gran utilidad para articulaciones de más difícil valoración clínica, como los hombros y las caderas, para detectar derrame y sinovitis, así como de las estructuras periarticulares (tendones y bursas) comparable a la RM.

1.2.9 Monitorización de la enfermedad

Es necesario monitorizar y medir a los pacientes con EspA; sin embargo, las medidas de desenlace son muchas y esto enlentece demasiado si se realizasen todos en la práctica clínica habitual.

Para la evaluación clínica de las EspA disponemos de varias herramientas que nos ayudan a determinar la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica, la capacidad funcional, la calidad de vida de los pacientes y las comorbilidades asociadas.

A) Actividad de la enfermedad

El instrumento más frecuentemente utilizado tanto en práctica clínica como en ensayos clínicos para determinar la actividad inflamatoria de la enfermedad es el **BASDAI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (ANEXO 1). Este índice fue publicado en 1994 (61) , y validado en España en 2003 (62). Utiliza una escala visual analógica numérica para dar respuestas a seis preguntas sobre determinados

aspectos clínicos relevantes, como el dolor lumbar, la fatiga, el dolor articular, la inflamación articular y la duración y severidad de la rigidez matutina. Se trata de 6 ítems que el paciente debe valorar de 0 a 10 haciendo referencia a su situación con respecto a la última semana previa a la inclusión en el estudio. El valor 0 significa ausente y el 10 muy intenso. El resultado de la pregunta 5 y 6 se suma y se hace la media, y el valor que se obtiene se suma a los cuatro anteriores y se vuelve a hacer la media, obteniendo una puntuación entre 0 y 10. Según el consenso general se considera que un resultado ≥ 4 indica presencia de actividad de la enfermedad.

Recientemente se ha publicado otro índice compuesto de actividad que integra parámetros subjetivos de valoración de actividad del enfermo incluidos en el BASDAI y reactantes de fase aguda, el **ASDAS** (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), validado y usado en la actualidad de forma más regular en los ensayos clínicos y en práctica clínica habitual (63) (64). Se obtiene a partir de los resultados de varios ítems incluidos en el BASDAI (concretamente el ítem 2,5 y 6), la EVA global y los valores de Proteína C reactiva (PCR) o también se podría usar el valor de VSG, según la siguiente fórmula:

$$\text{ASDAS} = (0,121 \times \text{dolor de espalda}) + (0,058 \times \text{Duración de la rigidez matutina}) + (0,110 \times \text{dolor global del paciente}) + (0,073 \times \text{Dolor periférico y/o hinchazón}) + (0,579 \times \text{LnPCR} + 1)$$

El grupo ASAS seleccionó el ASDAS-PCR como la primera opción para determinar la actividad con este parámetro y el ASDAS-VSG como alternativa. Se han propuesto 4 estadios de actividad; enfermedad inactiva si ASDAS $\leq 1,3$; actividad baja ASDAS 1,3-2,1; actividad alta ASDAS 2,1-3,5 y actividad muy alta si el ASDAS es $> 3,5$. En la Figura 2 podemos ver la actividad de la enfermedad según ASDAS-PCR y los puntos de corte del mismo para la valoración de la respuesta a algún tratamiento según el resultado del ASDAS, considerándose que se obtiene una mejoría clínicamente importante si el ASDAS mejora en $\geq 1,1$, y una gran mejoría cuando el ASDAS mejora $\geq 2,0$ (65) (Véase figura 1.12)

También podemos usar los datos analíticos de los reactantes de fase aguda velocidad de sedimentación globular (VSG), y/o la proteína C reactiva (PCR) que

están aumentados en procesos inflamatorios.

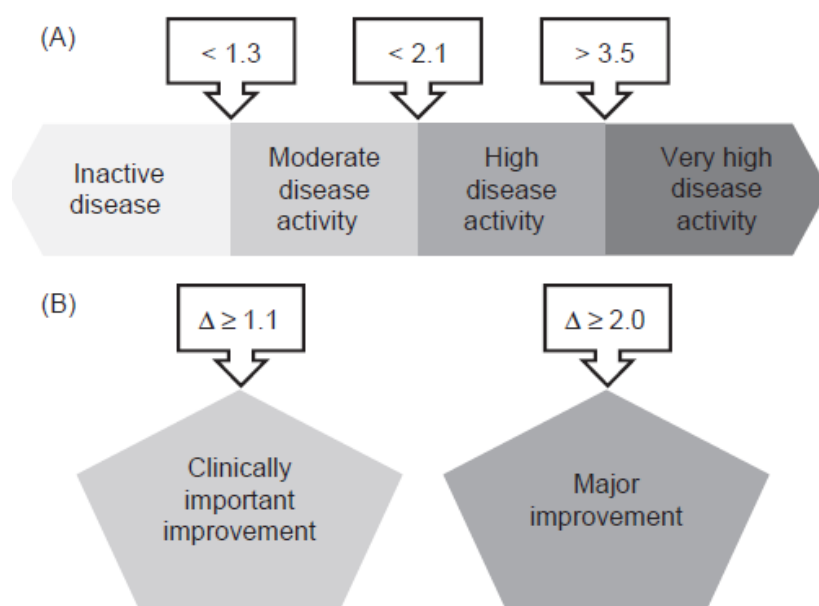


Figura 1.12: Los puntos de corte para analizar la actividad en función del resultado del ASDAS

B) Capacidad funcional

Para valorar la función física de los pacientes normalmente utilizamos el índice **BASFI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index*). Se trata de un cuestionario de 10 preguntas, desarrollado en 1994 (66), que utiliza una escala visual analógica o numérica para cada respuesta. Fue validado en español en 2003 (67) (ANEXO 2). Los aspectos que valora hacen referencia a la capacidad funcional y la realización de actividades de la vida diaria. Cada pregunta se valora entre 0 y 10, siendo 0 la ausencia de dificultad y 10 la máxima dificultad o imposibilidad. El paciente debe contestarlo haciendo referencia a la semana previa al mismo. El resultado es la media de las 10 respuestas, comprendiéndose al final entre 0 y 10 puntos y considerándose una peor capacidad física a partir de 4 puntos.

C) Calidad de vida

Se puede evaluar mediante instrumentos genéricos o específicos. Entre los genéricos se encuentran el Short Form-12 (SF-12), que es la versión corta del SF-

36, y el European Quality of Life (EuroQol). Entre los específicos se encuentra el Health Assessment Questionnaire Ankylosing Spondylitis (HAQ-AS) y la versión española el HAQ en Espondilitis Anquilosante en pacientes españoles (HAQEA) (39) (68). De todos ellos el más usado es el cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL) (ANEXO 3) (69) que hace referencia al impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente, es decir cómo los pacientes perciben y reaccionan ante su estado de salud. Se trata de un autocuestionario que incluye 18 preguntas relacionadas con distintas áreas de la calidad de vida de los pacientes que se contestan de forma dicotómica (Sí/No), y que ha demostrado buena reproducibilidad y sensibilidad al cambio. Se considera una variable importante y necesaria en los estudios de pacientes con EA, aunque no ha sido incluida en las variables de desenlace propuestas por el grupo ASAS y OMERACT (70). Además se ha propuesto el Bath Ankylosing Spondylitis patients Global Score (BAS-G) (71) que consta solo de una pregunta genérica acerca del efecto de la enfermedad sobre el bienestar del paciente. Sin embargo, estos índices no evalúan adecuadamente la dificultad o limitaciones en las actividades sociales de los pacientes con EspA. El ASAS *Health Index* (HI) es un índice compuesto lineal que incluye 17 ítems con opción de respuesta dicotómica: "Estoy de acuerdo" o "No estoy de acuerdo". Cada respuesta positiva es puntuada con 1 punto mientras que la respuesta negativa es 0. El resultado final es la suma de los ítems individuales. Los valores más altos reflejan un grado mayor de impedimentos, limitaciones y restricciones relativos a la salud y funcionalidad de los pacientes con EA. (ANEXO 4) (72)

D) Exploración física

La exploración física de estos pacientes tiene un papel muy importante en la evaluación de los mismos, tanto para valorar la actividad de la enfermedad, como la progresión y la capacidad funcional. Por una parte, mediante la exploración articular y de entesis determinamos si existe inflamación en alguna de ellas y también debemos valorar la presencia de dactilitis o de lesiones cutáneas. La movilidad espinal es uno de los principales parámetros a valorar mediante la exploración del esqueleto axial, debido a que tanto el dolor lumbar como el daño

estructural que aparece, transcurrido un tiempo de evolución de la enfermedad (no así en el caso de la EspAax-nr), hace que el paciente pierda movilidad en los tres planos del movimiento lumbar (flexión anterior, lateral y rotación). En la EA el deterioro de la movilidad de la columna, normalmente, empieza en la región lumbar, seguida por la torácica y la cervical; esta secuencia persiste independientemente del sexo, la duración de los síntomas o la presencia basal de sindesmofitos (73). El grupo ASAS (21) y el Consenso de la Sociedad española de reumatología (74) recomienda la valoración de la movilidad espinal en la práctica clínica de forma rutinaria para el manejo de la EA y de las espondiloartritis, e incluye varias medidas de movilidad espinal dentro de los parámetros recomendados para la evaluación, manejo y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Aunque, la variabilidad clínica al realizar dichas determinaciones por los reumatólogos está presente y es conocida, debe ser evaluada de forma estandarizada, incluyendo varias medidas de movilidad espinal. Según estas recomendaciones deberíamos incluir: la distancia occipucio-pared, el Schober modificado, la expansión torácica y la flexión lateral de columna o el índice BASMI, aunque en la práctica clínica, la medición de la flexión de la columna lateral y la prueba de Shober modificado son suficientes para detectar el deterioro en la movilidad de la columna y si ambas se deterioran, las medidas adicionales de movilidad de la columna son necesarias para evaluar el nivel total de afectación espinal (75) (76) (77).

Las medidas anteriormente comentadas adolecen de cierta falta de precisión y de problemas de variabilidad inter e intra-observador. El estudio de esta problemática es el trabajo expuesto en el capítulo II de esta tesis doctoral.

1.2.10 Discapacidad y comorbilidades

Como ya hemos mencionado, la EA es una enfermedad reumática que cursa con anquilosis y que genera discapacidad. Los pacientes con EA se encuentran afectados por los costes socio-sanitarios relacionados con la medicación y los cuidados que necesitan estos pacientes (78). Estos costes se incrementan sobre todo con la disminución de la capacidad física, llegando a consumir entre 5000-75000 € por paciente al año en España (62). La discapacidad es mayor en los hombres que en las mujeres y además se sabe que

está relacionado también con la situación sociodemográfica del país (79) (80).

En un estudio internacional, en el que se siguió durante 12 años una amplia cohorte de pacientes con EA (81) (cohorte OASIS), se mostró una incidencia anual de incapacidad laboral calculado en 1404 personas/año de 2.2%, con un riesgo más elevado en los hombres que en las mujeres .

Diversos estudios muestran que los pacientes con EA manifiestan una disminución de la calidad de vida, sobre todo en los aspectos físicos más que en los mentales, expresando limitación para la realización de actividades de labores de su hogar (65.8%) y de ocio (72.2%), agravada a su vez porque se ha demostrado que estos pacientes tienen un riesgo superior de sufrir fracturas vertebrales en su juventud debido a la presencia de osteoporosis (82).

Para poder medir el impacto en la calidad de vida de la EA desde la perspectiva del paciente podemos usar diversas escalas como la ASQOL (*Ankylosing Spondylitis Quality of life Scale*) (ANEXO 5). Este cuestionario consta de 18 preguntas con dos posibles respuestas (afirmativa y negativa) y fue publicado y validado en 2003 e incluye elementos relacionados con el impacto de la enfermedad sobre el sueño, el estado de ánimo, la motivación, superación, realización de actividades de la vida diaria, independencia, las relaciones y la vida social. Su uso en diversos estudios ha demostrado buenas propiedades clinimétricas. Es legible y fácil de completar, estimándose que el paciente tardaría de 2 a 16 minutos y ha demostrado alta fiabilidad (83). La ASQOL correlaciona moderadamente bien con otros de índices de salud específicos de EA y con BASDAI; sin embargo su sensibilidad al cambio es baja. Nuestro equipo recientemente ha analizado qué factores influyen en la calidad de vida del paciente con EA, según el resto de indicadores habitualmente utilizados en la monitorización de estos pacientes. Para ello incluimos 100 pacientes con EA y se demostró que la calidad de vida en EA está influenciada por la actividad de la enfermedad, y por la disminución de la movilidad, siendo la medida convencional más relacionada con la calidad de vida la flexión lateral lumbar, mientras que no se correlacionó con el daño estructural.

En relación a la prevalencia de comorbilidades en pacientes con SpA, un estudio multicéntrico internacional en el que participaban 22 países e incluían a 2984 pacientes, se mostró que las comorbilidades más frecuentes era la osteoporosis (13%) y la

presencia de úlcera gastroduodenal (11%) y que los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes eran la Hipertensión arterial, el tabaco y la hipercolesterolemia (84).

Determinadas comorbilidades asociadas a la EspA, como la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal o de uveítis, se asocian con una peor calidad de vida, peor capacidad funcional y una mayor progresión del daño radiográfico medido por el índice m-SASSS.

1.2.11 Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para las EspA. El grupo ASAS y EULAR han propuesto diez recomendaciones para el tratamiento de las EspA (85) (86), que se resumen en la siguiente figura. (Figura 1.13)

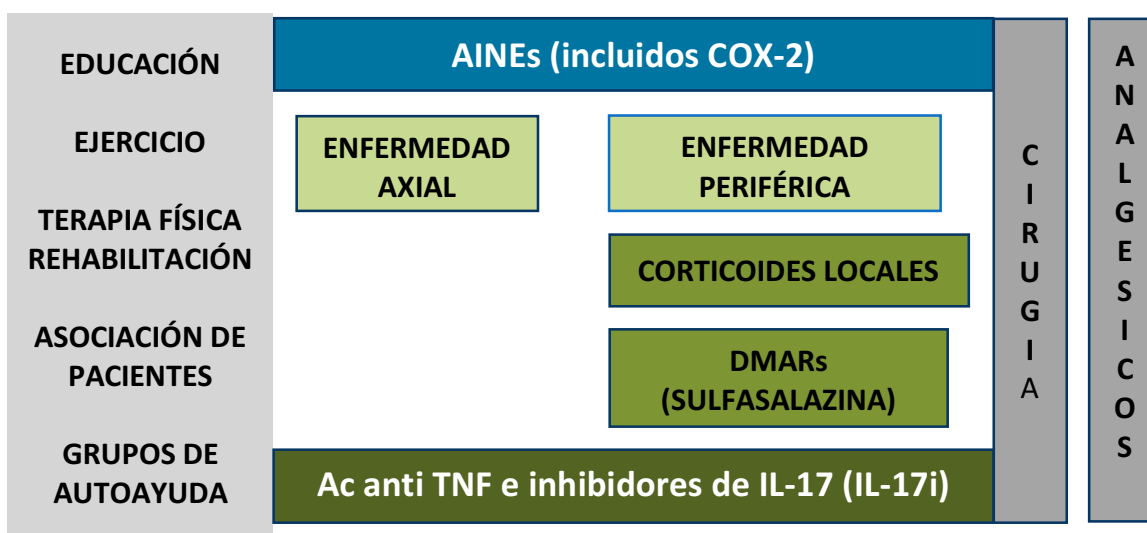


Figura 1.13 : Recomendaciones del tratamiento del grupo ASAS/EULAR (87)

Los objetivos del tratamiento de las EspA son: controlar el dolor y la rigidez, eliminar la inflamación, prevenir el daño estructural y la osificación (anquilosis) para así mantener la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes (21).

Para ello disponemos de medidas farmacológicas donde los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son el pilar fundamental (88), demostrando tanto los AINES tradicionales como los COX-2 una eficacia terapéutica con un nivel de evidencia alto-

moderado. Parece que el uso continuo de AINES puede reducir la progresión radiográfica a nivel espinal, aunque esto requiere confirmación (89). El uso de fármacos modificadores de la enfermedad (DMARS) de forma global, no han demostrado eficacia en este grupo de pacientes, salvo el uso de sulfasalazina (90) o metotrexato en paciente con manifestaciones periféricas no axiales.

En pacientes que no responden al uso de AINES podemos emplear terapias biológicas, especialmente anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos frente al TNF- alfa, (91). Hasta la fecha hay aprobados para su uso en EspA: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab –pegol, y en el último año se ha aprobado en España el uso de Secukinumab , otro anticuerpo monoclonal humanizado pero dirigido frente a la IL-17 (92).

Otro aspecto importante es el tratamiento no farmacológico, que incluiría la terapia ocupacional y educación del paciente así como el ejercicio, siempre combinado con el tratamiento farmacológico (93), para mejorar la funcionalidad y calidad de vida. Los objetivos principales del ejercicio serían mantener y mejorar la movilidad, prevenir alteraciones posturales y mejorar la capacidad funcional y muscular de los pacientes(94). Todas las recomendaciones y guías indican la necesidad para el paciente con EA de realizar ejercicio físico de forma continuada. Una revisión llevado a cabo por Milner y colaboradores pone de manifiesto este hecho e identifica varias recomendaciones con respecto al ejercicio, tales como evaluar la movilidad y monitorizar al paciente, determinar la seguridad en los ejercicios, gestionar adecuadamente el tratamiento y remarcar la importancia de la adherencia a un plan de ejercicio (95).

En la actualidad existen diversos protocolos de ejercicios, pero la mayoría van dirigidos a la movilización de una región axial de forma aislada. No existen estudios dirigidos hacia determinar qué tipo de ejercicio sería el más efectivo.

El grupo de Cochrane (96), tras realizar una revisión sistemática de la literatura, encontró que el ejercicio realizado de forma supervisada por fisioterapeutas y en grupo era mejor para la reducción del dolor y rigidez y para mejorar la movilidad, más que el ejercicio domiciliario individual (97) (98) (99), aunque el ejercicio domiciliario y los programas educativos son mejores que la no intervención (100).

A su vez, se ha observado que no todos los pacientes responden de igual forma a la misma terapia, obteniéndose resultados terapéuticos variables. Es por ello que existe la necesidad de identificar las variables clínicas que pueden predecir si un paciente es susceptible de mejora o no con un tratamiento físico determinado (101).

En este sentido, Hicks y colaboradores (102) desarrollaron una regla de predicción con el objetivo de identificar a aquellos pacientes con dolor lumbar que no responderían satisfactoriamente a un programa de ejercicios de estabilización lumbar. A día de hoy es irrefutable que el ejercicio físico es beneficioso para la EA, pero se necesitan más investigaciones para ver qué técnicas y ejercicios son más eficaces para este tipo de pacientes.

1.3 MOVILIDAD EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La principal repercusión clínica de los pacientes EA o EspAax es la pérdida de movilidad, especialmente a nivel del esqueleto axial junto con el dolor, que aumenta durante los brotes inflamatorios. Tanto el dolor como la pérdida de movimiento obliga al paciente a adoptar posturas antiálgicas, cuando ésta se mantiene en el tiempo, provocan la aparición de un trastorno postural típico de tal manera que:

- A nivel axial aparece una actitud en cifosis con pérdida de la lordosis lumbar (curvatura natural), aumento de la cifosis dorsal y un adelantamiento de la cabeza.
- En miembros inferiores aparece una flexión de rodillas y de caderas.
- En la cintura escapular aparece una antepulsión del hombro y una rotación interna de miembros superiores (figura 1.14).

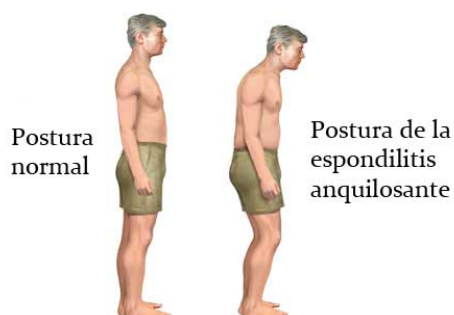


Figura 1.14: Postura en EA

La movilidad espinal es un signo clave en las EspA, especialmente en la EA, formando parte de los criterios diagnósticos (103) y además tiene un valor pronóstico (104). Hace más de diez años Braun y colaboradores (93) determinaron que la discapacidad física y la reducción de la movilidad del raquis podría ser una de las variables predictoras más precoces para el pronóstico de la EA.

La metrología ha demostrado utilidad para conocer el grado de limitación de la movilidad espinal y valorar la respuesta al tratamiento o la evolución del paciente, ya que en general ésta se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado

de actividad clínica y con el daño estructural establecido (105) (106) (107). Las medidas de movilidad usadas deben ser sencillas, reproducibles y rápidas de ejecutar para poder incluirlas en la práctica clínica diaria y que puedan aportar información acerca del nivel de afectación del paciente (108). En las recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con espondiloartritis del Consenso de la Sociedad española de reumatología y del grupo ASAS (21) se aconseja que se debe evaluar la movilidad espinal para determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes y que ésta debe ser evaluada de forma estandarizada incluyendo varias medidas de movilidad espinal ya comentadas anteriormente.

Normalmente se utilizan cintas métricas para obtener distancias y goniómetros para medir movilidad articular en grados. Ocasionalmente se pueden utilizar inclinómetros u otros dispositivos. Somos conscientes de que al realizar dichas determinaciones por los reumatólogos la variabilidad clínica está presente y es conocida (109). No obstante, existe un conjunto de medidas definidas y validadas en la bibliografía, que denominaremos a lo largo de la tesis como metrología convencional.

1.3.1 Metrología convencional

En la Tabla 1.1 se incluyen las medidas más utilizadas (76) (110)

Medidas metrológicas por regiones
Movilidad cervical Extensión cervical Flexión cervical Rotación cervical *+
Movilidad cervico-torácica. Distancia occipucio-pared * Distancia trago-pared ^ Movilidad torácica Expansión torácica *+
Movilidad lumbar. Flexión anterior Maniobra de Shöber ^* Maniobra de Shöber modificado Distancia dedos-piso Flexión lateral ^*+ Variantes de la medición en la flexión lateral
Movilidad de las caderas Distancia intermaleolar ^ Rotación interna de caderas

Tabla 1.1: medidas metrológicas recomendadas

^ Incluidas en BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

* Recomendado por ASAS

+ Incluidas en EDASMI (Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

A continuación exponemos, por regiones y resumidamente, cómo se realizan cada una de las medidas.

1. **Movilidad lumbar:**

Test de Shober:

Con el paciente en bipedestación y el explorador detrás buscamos, usando la localización de las crestas iliacas, la apófisis espinosa L4 y se marca un punto un centímetro por debajo y un segundo punto 10 centímetros por encima. El paciente realiza una flexión anterior máxima con las rodillas extendidas y se mide la distancia en centímetros entre los 2 puntos marcados. Se anota la mejor de dos mediciones, siendo el valor normal entre 4-5 centímetros (111) (Figura 1.15)



Figura 1.15: Test de Shober

Test de Schöber modificado:

En 1969, Macrae y Wright (112) hicieron una modificación porque a menudo la zona explorada mostraba alteraciones que influían en el resultado del test original, de tal forma que con el paciente en bipedestación se marca una línea en la unión lumbosacra (hoyuelos de Venus), otra línea 10 cm por encima y una tercera 5 cm por debajo de la primera y a 15 cm de la segunda. Posteriormente, tras una flexión anterior con las rodillas extendidas, se mide la distancia entre los dos puntos extremos, y se anota la diferencia en cm con respecto al inicio. El valor normal es entre 20 y 22 centímetros. (Figura 1.16)



Figura 1.16: Test de Schöber_modificado

Distancia dedo- suelo:

Distancia, medida en centímetros, entre el suelo y la punta del tercer dedo tras realizar una flexión anterior máxima del tronco con las rodillas extendidas. Se realizan dos intentos y se anota el mejor. El valor normal no es que toque el suelo, sino de unos 15 cm (Figura 1.17).



Figura 1.17: Distancia dedo- suelo:

Flexión lumbar lateral:

Con el paciente de pie contra la pared y con los pies separados unos 30 cm y con los brazos a lo largo del cuerpo hará una inclinación máxima hacia los costados con las rodillas extendidas y sin inclinarse hacia delante y se medirá la diferencia que hay en cm desde el tercer dedo al suelo en posición neutra y en flexión lateral. El valor normal es aquel mayor de unos 20 centímetros (Figura 1.18).

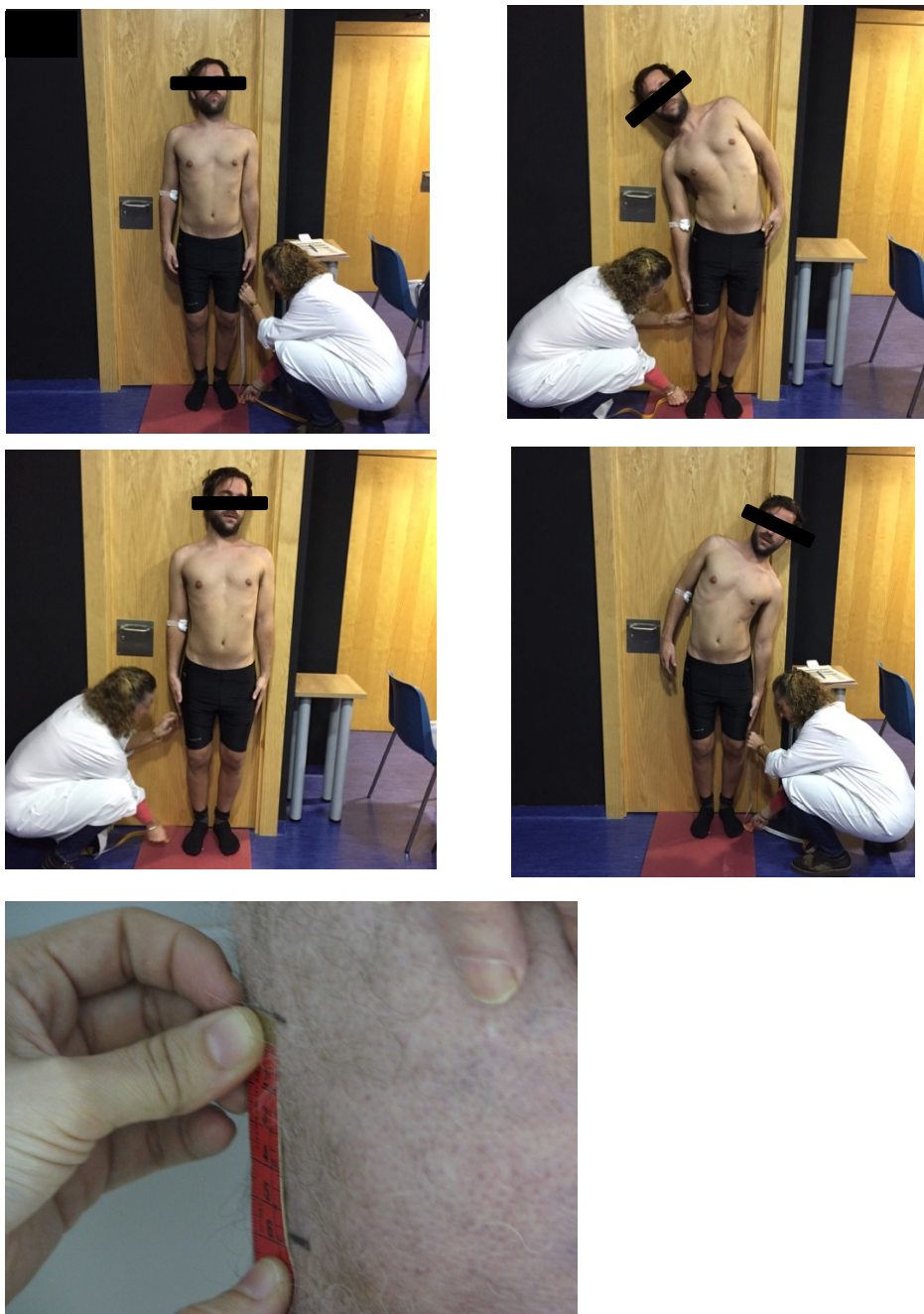


Figura 1.18: Flexión lumbar lateral

2. **Movilidad cervical:**

Rotación con goniómetro:

Se coloca centrado sobre la cabeza, con el paciente sentado y el paciente gira la cabeza el máximo posible hacia la derecha y hacia la izquierda. Se realizan dos intentos y se recoge la mejor medida de cada lado. También se puede realizar con una cinta métrica con inclinómetro. El valor normal es entre 70° y 90° (Figura 1.19)



Figura 1.19: Rotación con goniómetro

Flexión cervical:

El paciente realiza la máxima flexión posible y se mide la distancia en centímetros entre el mentón y el hueco supraesternal. El valor normal sería cero.



Extensión cervical:

El paciente debe realizar una extensión máxima de la columna cervical y se mide la distancia en centímetros entre el mentón y el hueco supraesternal. El valor normal es una distancia de 18 cm o el contacto del occipucio con la espalda.



3. **Otras medidas:**

Distancia occipucio-pared:

El paciente se coloca con la espalda y los talones apoyados contra la pared sin elevar la barbilla y se mide la distancia desde el occipucio hasta la pared. Se recogerá la mejor de dos mediciones. Lo normal sería un valor de 0 (Figura 1.20)



Figura 1.20: Distancia occipucio-pared

Distancia trago-pared:

Esta medida suele ser más práctica que la anterior. Con el paciente en la misma posición se mide la distancia que hay entre el trago del pabellón auricular y la pared en el lado izquierdo y el lado derecho y se hace la media de ambas. Se recoge la mejor de las dos mediciones. Serían valores normales entre 10-12 centímetros, aunque puede influir el tamaño del cráneo de cada paciente (Figura 1.21)

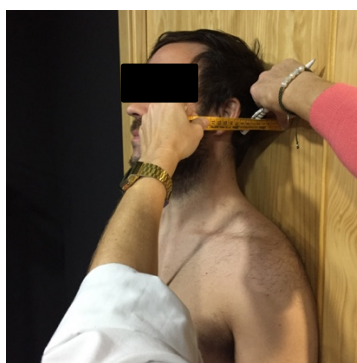


Figura 1.21: Distancia trago-pared:

Expansión torácica:

Se coloca la cinta métrica alrededor del tórax a nivel del cuarto espacio intercostal (a nivel de la mamila en el varón y por encima de las mamas en la mujer) y se pide al paciente que realice una espiración seguida de una inspiración máxima. El resultado es la diferencia en centímetros en el perímetro alcanzado entre la expiración y la inspiración máximas; también se realizan dos intentos y escogemos el mejor. Un valor normal sería el mayor a 5 centímetros (Figura 1.22)



Figura 1.22: Expansión torácica:

Distancia intermaleolar:

Se coloca al paciente en decúbito supino, con las rodillas extendidas, se separan los pies lo máximo posible y se mide la distancia entre ambos maléolos internos. Se elegirá el mejor de dos intentos. El valor normal es entre 100- 120 cm (Figura 1.23)



Figura 1.23: Distancia intermaleolar

Rotación interna de cadera:

Se coloca al paciente sentado en la camilla con las caderas y las rodillas juntas flexionadas 90º, separa los tobillos lo máximo posible sin separar las rodillas y se mide la distancia entre ambos maléolos internos (Figura 1.24)



Figura 1.24: Rotación interna de cadera

4. **Índices compuestos:**

La realización de todas estas medidas en la práctica clínica diaria sería de difícil realización, no por su complejidad sino porque su ejecución conllevaría dedicar un tiempo por cada paciente superior al que disponemos en la consulta y por ello, a pesar de haber demostrado evidencias, se tiende a no realizarlos. Este hecho ha estimulado el desarrollo posterior de ciertos índices metrológicos que aúnan diferentes medidas para obtener una medida “global” de la movilidad del paciente, ahorrándonos tiempo en la consulta.

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

Es uno de los índices compuestos más usados. Originalmente fue definido por Jenkinson et al. en 1994 (113) e incluye cinco medidas: test Schöber modificado, flexión lateral espinal, distancia intermaleolar, distancia trago-pared y rotación cervical. Sobre este índice original posteriormente se hicieron diversas modificaciones para mejorar su precisión y fiabilidad. **El BASMI original** solo tenía en cuenta tres posibles valores para cada una de las medidas, según una escala definida como, 1: leve, 2: moderado o 3: severo, siendo el resultado la suma de los 5 parámetros (Tabla 1.2). Mostró una buena correlación con los cambios

estructurales (75).

Medidas del BASMI	0	1	2
	LEVE	MODERADO	SEVERO
Flexión lateral lumbar (cm)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Distancia trago-pared (cm)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Test de Schóber (cm)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Distancia intermaleolar (cm)	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Rotación cervical (grados)	>70º	20-70º	<20º

Tabla 1.2: BASMI de 3 puntos Original: la puntuación es la suma de las puntuaciones de los 5 componentes con un rango de 0 a 10 sin decimales. (Tomado de Jenkinson TR et al. J Rheumatol 1994; 21: 1694-8).

BASMI₁₀ :

En una primera modificación Jones et al. (71) propusieron diez intervalos para cada medida siendo la medida, final la media de los 5 parámetros. (Tabla 1.3)

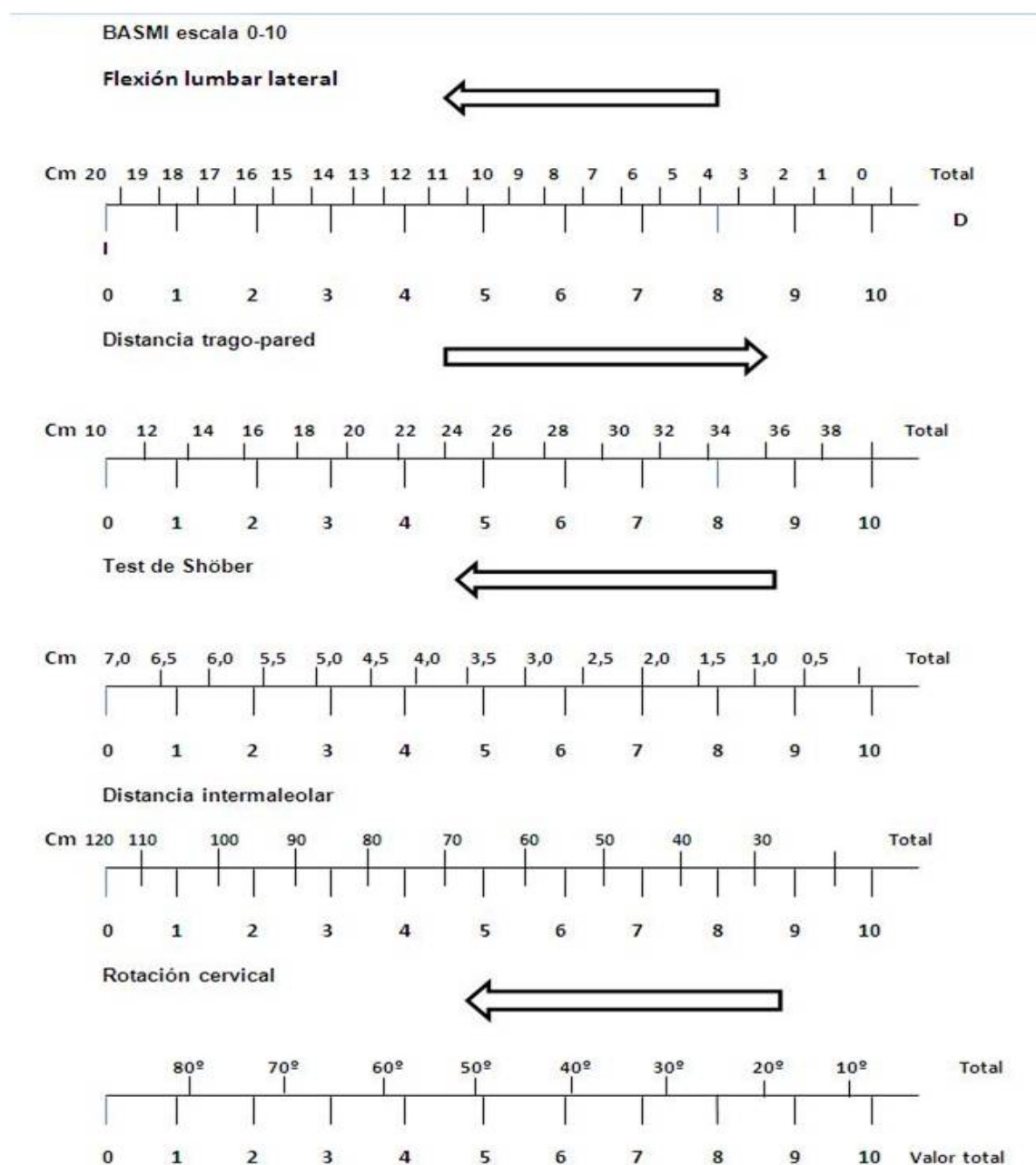


Tabla 1.3: BASMI 10 .El resultado final es la media de los cinco parámetros (0– 10, con intervalos de 0,2 puntos)

Posteriormente Van der Heijde y colaboradores (114) definieron **BASMI_{LIN}** una función lineal para cada componente (Tabla 1.4) que es más sensible al cambio y más factible, pero también bastante más laborioso y por ello solo se recomienda su uso en ensayos clínicos .

	S=0 si:	Entre 0 y 10:	s=10 si:
Flexión lateral (cm)	$A \geq 21,1$	$S = (21,1 - A) / 2,1$	$A \leq 0,1$
Distancia trago-pared (cm)	$A \leq 8$	$S = (A - 8) / 3$	$A \geq 38$
Schöber modificado (cm)	$A \geq 7,4$	$S = (7,4 - A) / 0,7$	$A \leq 0,4$
Distancia intermaleolar (cm)	$A \geq 124,5$	$S = (124,5 - A) / 10$	$A \leq 24,5$
Rotación cervical (grados)	$A \geq 89,3$	$S = (89,3 - A) / 8,5$	$A \leq 4,3$

Tabla 1.4: BASMI lineal. Valores S (0–10) para cada uno de los parámetros.

A: medida obtenida; S: resultado de la conversión

ASAS recomienda el uso del BASMI₁₀ para la práctica clínica (21) para valorar la movilidad espinal, el estado funcional del paciente y el efecto a corto plazo de las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, diversos autores han demostrado que no tiene capacidad como medida de resultado, ya que no es capaz de mostrar la diferencia mínima clínicamente significativa que demuestre una mejoría o empeoramiento de la enfermedad (115).

EDASMI (Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index):

Maksymowych y colaboradores definieron un nuevo índice metrológico, el índice EDASMI(116). Incluye cuatro medidas: rotación cervical, flexión lumbar lateral, expansión torácica y rotación interna de las caderas. A cada medida se le asigna una puntuación de 0-4. El resultado final es la suma de las cuatro medidas, con lo que se pueden obtener valores de 0 a 16, que van de mejor a peor movilidad. Este índice es menos utilizado que el BASMI a pesar de que ha demostrado una fiabilidad inter e intraobservador excelentes.

De cara a disponer de datos normativos de movilidad, y ver en qué punto se encuentran nuestros pacientes, diversos estudios han intentado obtener estas informaciones.

Chilton-Mitchell y colaboradores analizaron valores normales de BASMI en población sana (117) y observaron que incluso entre la población sana solo un 1% mostraba una puntuación de BASMI de cero, estando la media en personas con edades comprendidas entre los 20 y 30 en un valor de 0,9, por lo que raramente existen personas con un BASMI de 0. También observaron que la edad influía en los valores del BASMI, pues a partir de los 40 o 50 años se reducía la movilidad de la columna, demostrándose en personas mayores de 60 años un valor medio de 2,1. La única medida que no se modificaba con la edad tanto en sanos como en espondilíticos era la distancia trago-pared. Esto podría tener un interés clínico, ya que, si no se deteriorase con la edad, sería la medida verdaderamente específica de la enfermedad.

Ramiro y colaboradores, dentro del estudio MOBILITY, han estudiado intervalos de movilidad, no solo en BASMI, sino en muchas otras medidas de movilidad, calculando percentiles por edad para cada una de ellas (109).

Davis y colaboradores hicieron una revisión sobre las diferentes medidas de movilidad, incluyendo el BASMI, y analizaron su fiabilidad y validez aplicando el filtro OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) (118) y aunque encontraron buenos resultados, algunos otros estudios encontraron ciertos problemas de fiabilidad, precisión y variabilidad (inter e intraobservador) en estas medidas.

Haywood y colaboradores (75) encontraron adecuados niveles de fiabilidad y validez en las medidas usadas habitualmente y recomiendan el uso de Schober, distancia dedo suelo y rotación cervical para la práctica clínica diaria. Sin embargo, en otra revisión posterior Castro y colaboradores (76) observaron que los estudios de validación no fueron muy buenos y las medidas no eran lo suficientemente precisas ni válidas. Martindale y colaboradores describieron la existencia de diferencias mínimas detectables (SDD) de hasta una unidad en BASMI (77) así que mejorías o empeoramientos individuales inferiores a una unidad podrían deberse al error experimental en la medida y no al efecto del tratamiento, por lo que su sensibilidad al cambio es baja.

Un metanálisis y revisión sistemática recientemente publicada (que incluyó 2558 registros, de los cuales finalmente solo 14 fueron analizados) evaluó la validez de constructo de las medidas e índices de movilidad usados en la actualidad y encontró de forma global que los índices compuestos de movilidad, tanto BASMI como EDASMI (junto a UCOASMI que posteriormente desarrollaremos), mostraron una excelente correlación con el daño estructural, siendo inferior con el BASDAI como el índice de actividad de la enfermedad, mientras que las medidas convencionales de movilidad mostraron una correlación moderada-baja con el daño estructural a excepción del Shober (115).

En resumen, podríamos decir que las medidas de movilidad actuales, en contraposición con otros índices como los de actividad, no presentan una buena sensibilidad al cambio y por ello no se usan como medida de desenlace para demostrar la eficacia de los nuevos tratamientos (119), sobre todo en estudios a corto plazo. Además todas estas medidas son dependientes del observador, tienen falta de precisión, así como pobre fiabilidad y sensibilidad al cambio (120) (121), hechos probablemente relacionadas con el error de medición.

Por todo ello se planteó la necesidad de usar un sistema que valorase la movilidad de forma más precisa y objetiva, con el fin de establecer una relación entre la pérdida de movilidad, la inflamación y el daño estructural.

Así surgió, en el seno de nuestro grupo de investigación, el sistema UCOTRACK, así como el índice UCOASMI y otras medidas basadas en la innovación tecnológica.

1.3.2 Nuevos sistemas/herramientas para la evaluación de la movilidad

Con el avance de la tecnología en determinados campos, tales como el uso de sensores de movimiento, técnicas de ingeniería y la visión por ordenador, aparecen nuevas herramientas tecnológicas para hacer un seguimiento del movimiento humano (*Motion Analysis*) que han permitido realizar las mediciones más allá de la metrología convencional que anteriormente hemos revisado.

Ya existe un elevado número de sistemas de captura del movimiento comercializados. Churchill y colaboradores han descrito un sistema en 2D basado en video, utilizado para el análisis del paso en sujetos sanos, que ha mostrado buenos datos de precisión (122). Otros dispositivos han sido diseñados específicamente para medir la movilidad espinal (123): Robinson y colaboradores estudiaron la fiabilidad de la medida del rango de movilidad espinal utilizando un sistema de captura de movimiento basados en video 2D (124). Se han usado también estudios de movilidad utilizando sistemas electromagnéticos (FASTRAK) (125) y otro tipo de sistemas como el CA6000 *Spine motion Analyzer* (126), aunque los valores aportados por ambos sistemas y su relación con los valores reales de movimiento de las vértebras son inciertos (127). Existen sistemas basados en video, como el sistema VICON, Qualisys y otros que proporcionan altos niveles de precisión en el laboratorio, aunque tienen un alto coste.

Existen pocos estudios que analicen la movilidad espinal en los pacientes con Espondilitis, la mayoría encaminados a analizar el paso al caminar de los pacientes (128) más que a analizar parámetros cinemáticos clásicos.

En el campo de la Fisioterapia se han diseñado ciertos instrumentos para medir mejor la movilidad del paciente y poder determinar su estado funcional y la eficacia de sus intervenciones. Incluso en los últimos años se han realizado algunas experiencias utilizando la telefonía móvil para detectar sus sensores de movilidad.

En el caso de las EA, nuestro grupo ha desarrollado algunas iniciativas, como el uso de sistemas de captura de movimiento automatizado, que obtienen medidas tridimensionales de la movilidad humana mediante el uso de un sistema de captura del movimiento (UCOTrack) (129) y un software que interpreta las imágenes obtenidas por 4 cámaras distribuidas en una habitación que captan el movimiento y que proyectan 12 marcas reflectantes distribuidas en el paciente con EA. (Véase figura 1.25)

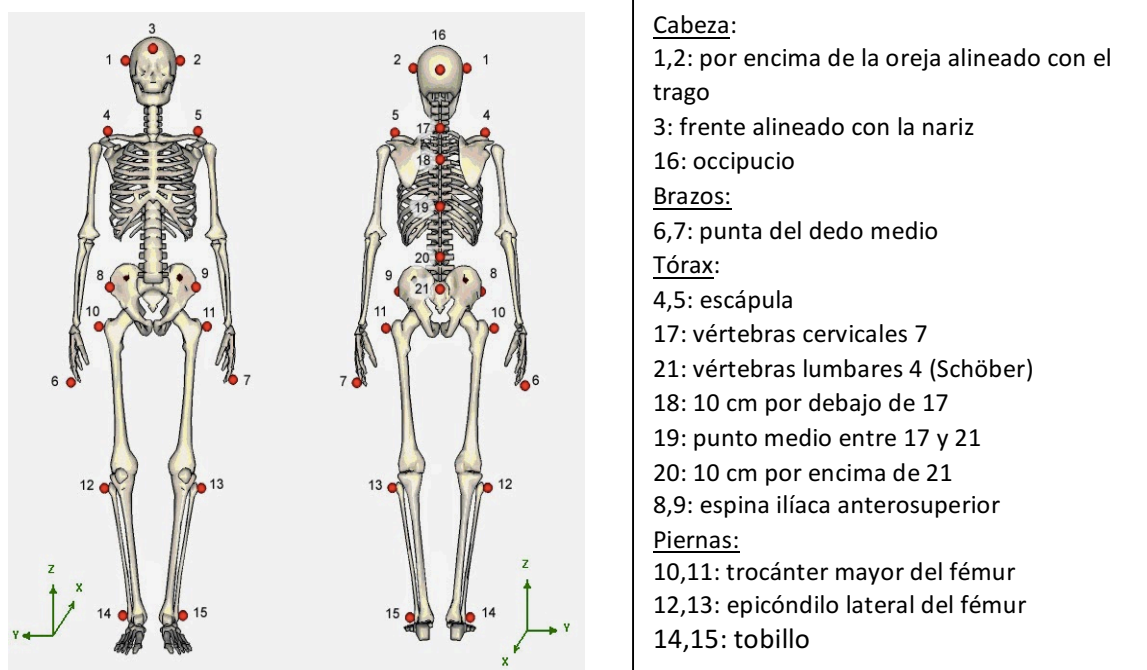


Figura 1.25: Distribución de los sensores colocados en los pacientes

Este nuevo sistema de captura del movimiento ha mostrado, tanto en población sana como en pacientes con espondilitis, una alta fiabilidad, con valores de CCI (coeficiente de correlación intraclase) desde 0,89 a la 0,99 y una excelente correlación, tanto con datos de actividad clínica determinado por BASMI, como con el daño estructural según m-SASSS.

Basado en el uso de este sistema (130) se ha definido un nuevo índice metrológico denominado UCOASMI (Índice metrológico de Espondilitis Anquilosante de la Universidad de Córdoba). Es un índice compuesto que genera una puntuación de movilidad cervical y vertebral a partir de determinaciones cinemáticas seriadas. Se obtiene a partir de una selección de medidas individuales, basándose en sus propiedades métricas, y se calcula como un promedio ponderado cuyo *score* oscila entre 0 y 10, de mejor a peor movilidad. Requiere el cálculo de 11 marcadores (indicados en rojo en la figura 1.25).

El sistema consta de:

- 11 marcadores reflectantes colocados en lugares anatómicos del sujeto.
- 4 cámaras.
- Un sistema de captura del movimiento, el UCOTrackTM.

El paciente ha de realizar movimientos específicos, como flexión, extensión y rotación, tal y como observamos en la Figura 1.26.

Se incluyen en el índice:

- Flexión frontal cervical.
- Rotación cervical.
- Flexión vertebral frontal.
- Ángulo lateral hombro-cadera.
- Rotación del tronco.

El software interpreta las imágenes y genera medidas de resumen y produce el análisis de movimiento.

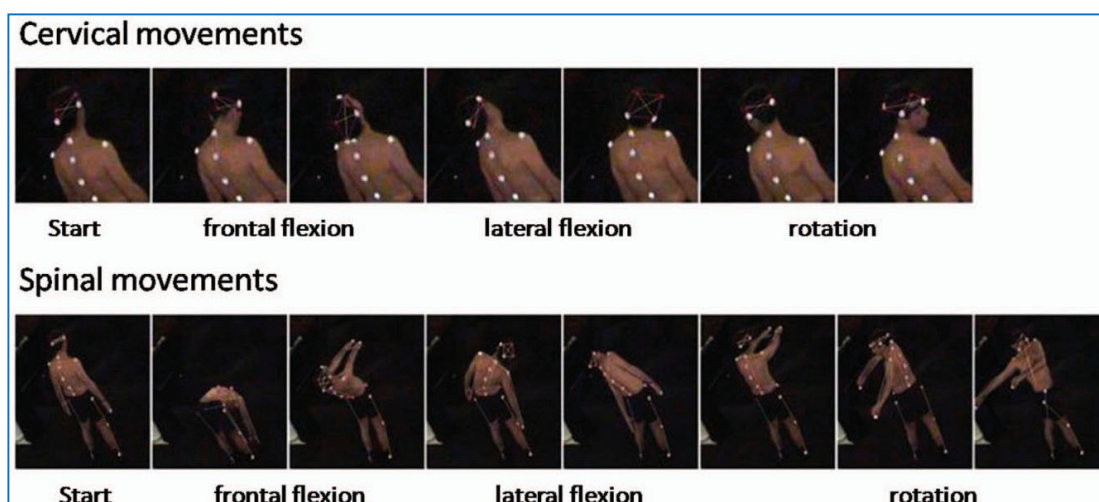


Figura 1.26 : Movimientos realizados por el paciente en el análisis de captura de movimiento automatizado

Medidas	P=0	P entre 0 y 10	P=10
[1] Flexión frontal cervical	$M_1 > 150^\circ$	$P_1 = 10 - 10 * (M_1 - 20) / (150 - 20)$	$M_1 < 20^\circ$
[2] Rotación cervical	$M_2 > 200^\circ$	$P_2 = 10 - 10 * (M_2 - 20) / (200 - 20)$	$M_2 < 20^\circ$
[3] Flexión vertebral frontal	$M_3 > 200^\circ$	$P_3 = 10 - 10 * (M_3 - 60) / (200 - 60)$	$M_3 < 60^\circ$
[4] Ángulo lateral hombro-cadera	$M_4 > 120^\circ$	$P_4 = 10 - 10 * (M_4 - 20) / (120 - 20)$	$M_4 < 20^\circ$
[5] Flexión frontal cervical	$M_5 > 160^\circ$	$P_5 = 10 - 10 * (M_5 - 0) / (160 - 0)$	$M_5 < 0^\circ$

$$UCOASMI = (P_1 + P_2 + P_3 + P_4 + P_5) / 10$$

Tabla 1.5: Cálculo de UCOASMI

Este nuevo índice fue validado en 2014 y ha mostrado tener mejores propiedades clinimétricas que BASMI: menor variabilidad inter/intra observador, mayor precisión y sobre todo mayor sensibilidad al cambio. Su capacidad de respuesta al cambio o sensibilidad se demostró en un Ensayo clínico que incluyó 15 pacientes antes y después de 24 semanas de tratamiento con anti TNF (131). Este índice ha mostrado una alta correlación con el daño estructural, el índice de actividad clínica, que reflejaría el estado de inflamación y con otros índices de movilidad más usados como el BASMI, siendo superiores a las medidas individuales utilizadas, aunque su implementación en el momento actual es baja, quizás por el coste económico y el espacio físico necesario para su uso.

1.4 VALORACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL

El daño estructural de la columna vertebral se asocia con una peor función física y una limitación de la movilidad y por ello es considerado como una medida con alta aplicabilidad en las EspA (132) (65) (104) . Se ha relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad, el género, la presencia de HLAB27...(65). La relación entre la movilidad de la columna, el daño estructural y la actividad no es simple, y existen otros factores adicionales como la edad o la duración de la enfermedad que pueden modificarla (104) .

Por otra parte, la progresión del daño estructural puede variar considerablemente de unos individuos a otros, de forma tal que algunos pacientes pueden experimentar periodos de cambios estructurales muy rápidos (133) (134) y en otros la progresión del daño estructural se produce más lentamente. Los datos existentes en la literatura en relación con la formación de sindesmofitos es escasa y no se conoce bien si su distribución sigue una dirección específica (de caudal a craneal o viceversa), o si el desarrollo de nuevos sindesmofitos y puentes óseos ocurre preferentemente en unas localizaciones concretas de la columna vertebral. Los estudios sugieren que el daño estructural no es homogéneo a lo largo de toda la columna y que cada vértebra se afecta de forma diferente durante la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, comúnmente se cree que la columna cervical suele estar involucrada con posterioridad a la afectación lumbar, aunque las mujeres con EA en ocasiones pueden demostrar enfermedad en primer lugar en la columna cervical (134) (135).

La evaluación del daño radiográfico es un importante objetivo en la evaluación y seguimiento de los pacientes con EA. Para poder evaluar y medir el daño estructural en la EspA, más concretamente en la EA, se han desarrollado varios instrumentos basados en la información que nos proporcionan las pruebas de imagen.

1.4.1 Radiografía convencional

De entre las técnicas de imagen disponibles, la Radiología convencional (RX) permanece como una herramienta esencial, dado que la presencia de sacroileitis (SI) en

la radiografía convencional (103) es una característica clave con valor diagnóstico en las EspA, incluida en los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis [ESSG] (18) o los de Amor (17) debido a su especificidad (75–80%) siendo aún el *gold standard*.

La RX es habitualmente la primera exploración que se realiza, dado su reducido coste, facilidad de realización y amplia disponibilidad. Sin embargo, presenta gran variabilidad inter- e intra-observador, dado que algunas variaciones anatómicas pueden simular erosiones y, en ocasiones, la superposición de estructuras abdominales puede dificultar la visualización de las articulaciones. A pesar de ello, la RX sigue siendo la técnica principal para el diagnóstico de la EA y para el seguimiento evolutivo de lesiones crónicas en las EspA en la práctica clínica (39) (136) (137) (138).

Estas premisas quedan reflejadas en las recomendaciones EULAR (European League against Rheumatism) para el uso de la imagen en el diagnóstico y manejo de las EspA en la práctica clínica (138) (139). La lesión radiológica más precoz y característica de la EA es la sacroileitis. Típicamente es bilateral y simétrica, aunque en fases iniciales puede ser unilateral. La sacroileitis se clasifica en 5 grados, que describimos en la siguiente tabla.

GRADO 0: Normal
GRADO I: Dudosa
GRADO II: Sacroileitis precoz (erosiones localizadas y/o ensanchamiento del espacio articular, irregularidad de márgenes, esclerosis) 2a: unilateral 2b: bilateral
GRADO III: Severa destrucción (hallazgos de grado 2 más prominentes y bilaterales, pequeños puentes óseos posibles)
GRADO IV: Cambio regresivos (Hallazgos de grado 3 + estrechamiento de espacio)
GRADO V: Terminal (Anquilosis)

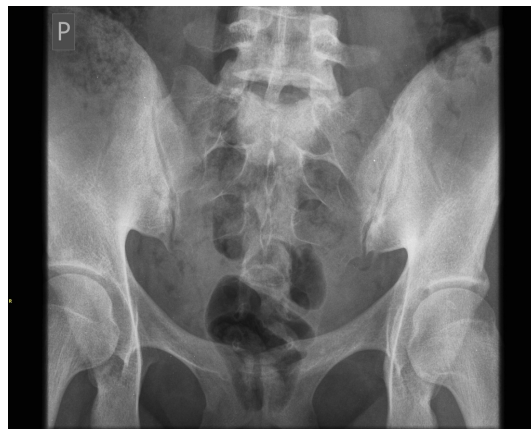
Tabla 1.6: Grados de Sacroileitis



GRADO: 0



GRADO: I



GRADO: II



GRADO: III



GRADO: IV

Figura 1.27: Imágenes con los hallazgos sugerentes de cada uno de los grados de sacroileitis

La RX refleja daños estructurales establecidos en lugar de inflamación activa, lo que indica que tiene una sensibilidad relativamente pobre en pacientes con enfermedad temprana.

En la columna vertebral, la lesión característica es la erosión de los extremos anteriores de las plataformas vertebrales, por entesitis en la zona de inserción del anillo fibroso discal en el cuerpo vertebral (*signo de Romanus*). La erosión borra los extremos de la concavidad de la cara anterior del cuerpo vertebral, confiriéndole una imagen en cuadrado (*squaring*). Con el tiempo, la osificación reactiva invade las fibras más externas del anillo fibroso discal y tiende a formar un puente entre dos vértebras contiguas, que se denomina *sindesmofito* (Figura 1.28). En fases avanzadas de la enfermedad se pueden apreciar sindesmofitos a lo largo de toda la columna, adoptando un contorno en “*caña de bambú*” (Figura 1.29). Las articulaciones inter-apofisarias posteriores también se pueden afectar a lo largo de toda la columna aunque esta lesión es más característica en la columna cervical.



Figura 1.28: Rx lateral de columna donde se aprecia la formación de sindesmofito con orientación vertical

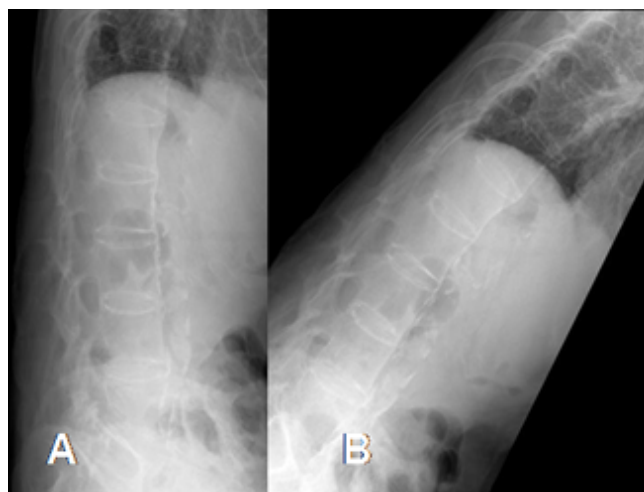


Figura 1.29: Rx lateral de columna lumbar con aspecto de columna en caña de bambú

Radiológicamente, la artritis periférica de la EA, se diferencia de la Artritis reumatoide en la asimetría, en una menor osteoporosis yuxta-articular, menos erosiones y mayor tendencia a la anquilosis. La entesitis calcánea con erosiones y esclerosis es frecuente, aún en ausencia de síntomas.

1.4.2 Índices Radiográficos

En la actualidad disponemos de tres métodos diseñados y validados para valorar el daño estructural en la EA basados en imágenes obtenidas por radiografías convencionales (140). Describimos a continuación, de forma breve, cada uno de estos métodos:

- A) SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)
- B) BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)
- C) SASSS modificado (m-SASSS)

A) SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score):

Taylor y colaboradores describieron este score en 1991 (141). Evalúa los ángulos anteriores y posteriores de la columna lumbar, desde el borde inferior de la vértebra D12 hasta el borde superior de la S1. Para calcular su valor necesitamos una radiografía

simple en proyección lateral de los cuatro vértices de cada vértebra; se les asigna una puntuación que va desde 0 a 3 según el daño estructural que presenten de la siguiente forma:

0: normal
1: erosión, esclerosis o cuadratura
2: sindesmofito
3: puente óseo

De este modo la puntuación máxima que representaría una anquilosis total de la columna sería de 72.

Una de las desventajas de este método es que no incluye la columna cervical que se puede ver afectada en estos pacientes y que es un método observador-dependiente y por tanto éste debe estar adecuadamente entrenado para distinguir cada una de las lesiones.

En 1995 Kennedy y colaboradores (142) evaluaron la relación del BASMI con el daño estructural a nivel de la columna, creando así una nueva forma de valorar dichas alteraciones. En 1996 Aaverns, (136) y colaboradores observaron que este índice tenía una baja sensibilidad al cambio, pero que correlacionaba bien con los parámetros de movilidad espinal (expansión torácica, distancia occipucio-pared, distancia dedo-suelo y Schöber modificado); no así con la duración de enfermedad ni con la edad de los pacientes.

B) BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index):

En 1995 Kennedy y colaboradores (143) establecieron una versión preliminar del BASRI y posteriormente en 1998 McKay y colaboradores(144) describieron el BASRI que actualmente se usa. Este índice incluye una evaluación de la región espinal, de las sacroilíacas (BASRI-s) y de las caderas (BASRI-h) (145) s fin de calcular el BASRI total (BASRI-t). Para evaluar la sacroiliacas se usa el método descrito en los criterios de Nueva York, que cuantifica de 0 a 4 la afectación de las sacroilíacas usando la puntuación más

alta de las dos sacroilíacas (20) (103).

Grado 0 : Normal
Grado 1 : Cambios sospechosos con sacroileitis
Grado 2: Mínimos cambios (irregularidad de la cortical, pequeñas erosiones/esclerosis sin pinzamiento del espacio articular)
Grado 3 : Sacroileitis moderada con cambios definitivos (erosiones y esclerosis a ambos lados, pinzamiento del espacio articular o anquilosis parcial)
Grado 4 : Sacroileitis severa con anquilosis completa

Tabla 1.7: Grados de afectación de SI

El método resulta útil en los grados 3 y 4, pero tiene una gran variabilidad intra-observador en los grados 1 y 2, y además se precisa de una proyección adecuada para visualizarlo, debido a las características anatómicas de dicha articulación. A nivel espinal se evalúa desde el borde inferior de la primera vértebra cervical C1 hasta el superior de D12, y desde el borde inferior de D12 hasta el borde superior de S1, utilizando una proyección anteroposterior (AP) y lateral, sin incluirse la columna torácica; al igual que en las SI se aplica una puntuación de 0 a 4 según las lesiones observadas:

0: normal
1: sospechoso o sin cambios definidos
2: erosión, cuadratura o esclerosis con o sin sindesmofitos en 2 vértebras o menos
3: sindesmofitos en 3 vértebras o más con o sin fusión de 2 vértebras
4: severo o con fusión de más de 3 vértebras

El BASRI- t: sería el valor medio obtenido de ambas SI más la valoración de la columna cervical y lumbar y tiene una puntuación total entre 2 y 12. Ha mostrado buenos datos de concordancia intra-observador y una buena sensibilidad al cambio a largo plazo (2 años), aunque la variabilidad intraobservador fue baja para cada una de las áreas evaluadas. Posteriormente MacKay y colaboradores (145) introdujeron al BASRI total la valoración de las caderas, aplicando según los hallazgos una puntuación de 0 a 4.

0: Normal
1: Sin cambios definidos o estrechamiento focal del espacio articular
2: Leve, estrechamiento concéntrico del espacio articular >2mm
3: Moderada, estrechamiento concéntrico del espacio articular ≤2mm o aposición hueso a hueso <1cm
4: Severa, deformidad ósea o aposición hueso a hueso ≥1cm

La inclusión de caderas aporta poco en la cuantificación del daño, porque la afección de caderas se da en un 18–37% de los pacientes y suele aparecer en pacientes jóvenes. Por lo tanto, el BASRI debería limitarse a la cuantificación de columna cervical y lumbar.

Dado que su entrenamiento es fácil y su tiempo de ejecución es bajo, en torno a unos 30 segundos, el BASRI sería la mejor herramienta para su uso en la práctica clínica, aunque con los inconvenientes de una mayor radiación y la incapacidad para detectar cambios radiológicos mínimos.

C) SASSS modificado (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)

En 2005 Creemers y colaboradores (132) desarrollan el (m- SASSS), que valora además de la columna lumbar la columna cervical a través de una RX simple lateral de dichos segmentos vertebrales, que visualiza desde el platillo inferior de la segunda vértebra cervical C2 hasta el superior de la primera vértebra dorsal D1, por un lado, y desde el inferior de D12 hasta el superior de S1, valorando únicamente los ángulos anteriores de los cuerpos vertebrales. (Véase figura 1.30). Ambos, SASSS y m-SASSS,

tienen un rango de puntuación de 0 a 72, con las diferencias que se han mencionado, y la puntuación de las lesiones sería:

0: normal
1: erosión, cuadratura o esclerosis
2: sindesmofito sin fusión
3: sindesmofito formando puente óseo

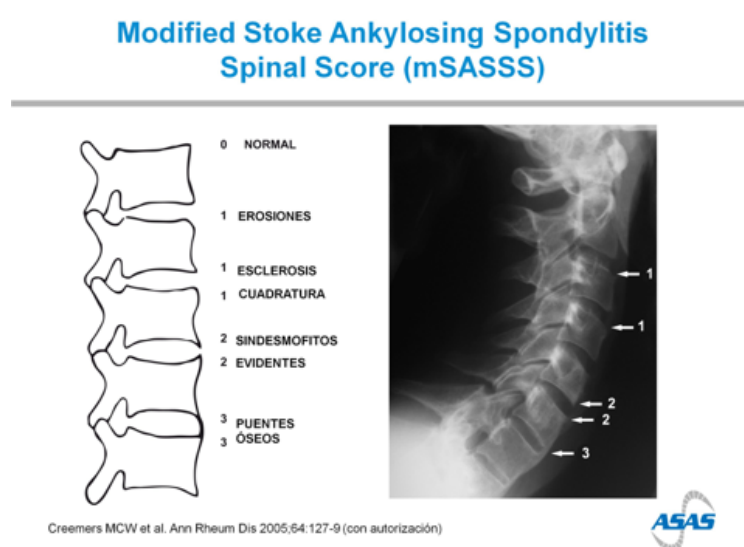


Figura 1.30: Valoración mSASSS

Este método fue validado mostrando una correlación inter-observador en columna cervical y lumbar muy buena (0,95) y una sensibilidad al cambio a lo largo del tiempo excelente.

Un estudio comparativo, llevado a cabo por Wanders (137) y colaboradores para valorar la validez como instrumento de medición de cada uno de los métodos, concluyó que el m-SASSS era el instrumento más adecuado para evaluar la severidad de la enfermedad, ya que cuantifica mejor el daño estructural radiográfico a nivel de la columna vertebral y presenta una mejor correlación inter-observador, y además es capaz de detectar una mayor proporción de pacientes con progresión.

Para cuantificar el daño estructural radiológico a nivel de la columna vertebral y evaluar la severidad de la enfermedad usamos el índice mSASSS (modified Stoke Ankylosing

Spondylitis Spinal Score) (132) (ANEXO 5). El daño estructural de la columna vertebral es una medida de resultado importante en EspA y se asocia con una peor función física y limitación de la movilidad (73).

En conjunto, una desventaja común de todos estos métodos de medida es que no incluyen la columna torácica, por la dificultad para su valoración mediante radiografías debido a la superposición de imágenes. Estudios de resonancia magnética han demostrado que la mayor parte de la inflamación tiene lugar en la columna torácica, y, por lo tanto, se podría esperar en esta región la mayor parte del daño estructural.

Estos tres índices (BASRI, SASSS, m-SASSS) han sido valorados por expertos en el trabajo de Wendling y colaboradores (138) , llegando a la conclusión que:

- A nivel de columna, el SASSS y m-SASSS son más sensibles al cambio que el BASRI.
- La radiología anteroposterior de columna lumbar no aporta nada nuevo para valorar la progresión de la enfermedad.
- Los tres índices se correlacionan bien con los parámetros de movilidad espinal y con el BASFI y muestran un acuerdo intraobservador e interobservador bueno.

CAPITULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Capítulo 2

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

La Espondiloartritis axial es una enfermedad reumática crónica y degenerativa caracterizada por la presencia de lumbalgia de ritmo inflamatorio y una consiguiente reducción de la movilidad espinal como expresión clínica de la misma.

La movilidad es muy importante para el paciente y afecta a su calidad de vida. Presumiblemente creemos que las causas subyacentes de esta reducción de la movilidad son tanto la inflamación espinal como el daño estructural establecido.

Estos tres factores: movilidad, inflamación y daño estructural forman parte de la evaluación de los pacientes con espondiloartritis axial. Por tanto, es primordial saber cómo se relacionan unos con otros y como evaluar estos factores de forma individual y de forma conjunta.

Según las últimas teorías planteadas por los expertos, la inflamación crónica y la osificación se desarrollan en vías moleculares diferentes, pero con probable influencia recíproca, donde la perpetuación de la formación ósea dependerá en mayor o menor medida de la inflamación, aunque también están involucrados factores genéticos, aún no identificados, así como factores biomecánicos. En la actualidad, las hipótesis sobre la formación de hueso nuevo y su relación con la inflamación y la movilidad se encuentran en estudio.

A esta incógnita se añade que hoy en día no disponemos de parámetros que nos permitan valorar de modo preciso la progresión del daño estructural vertebral, siendo una de las mayores limitaciones la lenta evolución radiográfica y su dificultad de valoración, necesiéndose varios años para poder apreciar cambios radiográficos significativos. Disponemos de diversos índices radiográficos. Uno de los más utilizados

es el m-SASSS, pero en nuestra experiencia este índice presenta algunas limitaciones de factibilidad, discriminación y una pobre correlación con otras medidas clínicas de actividad y de movilidad.

Otro de los inconvenientes que encontramos en el seguimiento y evaluación de los los pacientes con Espondiloartritis es que utilizamos la metrología convencional de la columna y/o índices compuestos como el BASMI. Estas medidas son todas dependientes del observador y la mayoría indirectas, precisando el cálculo de ángulos con goniómetros y de distancias con cinta métrica. Por ello, varios autores han descrito una falta de precisión, pobre fiabilidad y sensibilidad al cambio de las mismas, siendo ésta una de las principales razones por las cuales no son incluidas sistemáticamente en los ensayos clínicos para evaluar la respuesta al tratamiento.

En los últimos años, el uso de sistemas automatizados de captura de movimiento basados en video ha permitido una medida tridimensional de la movilidad humana con unos niveles de objetividad y precisión mejores que las medidas convencionales. En este sentido, nuestro grupo ha diseñado y validado un nuevo índice de movilidad basado en las medidas facilitadas por un sistema de captura de movimiento (UCOtrack) que se ha utilizado con éxito en pacientes con Espondiloartritis, y con el que se calcula el índice metroológico UCOASMI, el cual ha demostrado una repetitividad y sensibilidad al cambio superior a BASMI y a la metrología convencional.

Son necesarios, por tanto, estudios que analicen la variabilidad de la metrología convencional y que usen nuevas herramientas en la evaluación de la movilidad del paciente. Estas herramientas más precisas ayudarían a conocer la ecuación:

$$\text{Movilidad} = \text{Inflamación} + \text{Daño Estructural}$$

Respecto al daño estructural también es importante la existencia de estudios que analicen cómo se produce la progresión del daño estructural de estos pacientes, que zonas se afectan más, y si de alguna forma de podría detener o ralentizar esta progresión.

Por todo ello, este trabajo se plantea como Objetivo Principal:

- Estudiar la asociación existente entre el daño estructural, la inflamación y la movilidad, usando un sistema de medida de mayor precisión y fiabilidad que el BASMI tradicional, el sistema de captura de movimiento UCOTRACK.

Objetivos secundarios:

- Analizar la fiabilidad inter-observador de las medidas de movilidad convencionales recomendadas por el grupo ASAS y determinar la diferencia mínima detectable entre ellos en las mediciones de la movilidad espinal, que debe ser considerada con el fin de demostrar la eficacia de cualquier tratamiento evaluado.
- Evaluar la distribución del daño estructural en la columna de pacientes con espondilitis anquilosante, utilizando para ello la valoración individual de cada vértebra según los criterios del índice m-SASSS.

CAPITULO III: EVALUACIÓN DE LA METROLOGÍA CONVENCIONAL

Capítulo 3

1. ANTECEDENTES

El deterioro de la movilidad en los pacientes con EspA es causada por la inflamación y el daño estructural de la columna vertebral (104) (146). La evaluación de la reducción en la movilidad de la columna es fundamental para evaluar el estadio y la evolución de la enfermedad en estos pacientes. Varios estudios previos han demostrado que la evolución de la enfermedad está muy relacionada con la reducción en la movilidad de la columna (108) (109).

Para evaluar la movilidad de la columna en la EspA se han definido varias medidas entre las cuales, debido a su mayor aceptación, las recomendadas por el grupo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) son las más usadas. Incluyen cuatro medidas y un índice compuesto: la expansión torácica, la prueba de Schöber modificada, la distancia occipucio-pared, la flexión lateral lumbar y el índice BASMI (147).

El índice BASMI ha sido validado en varios estudios, con buena confiabilidad y correlación con las medidas radiológicas, (75). Se utiliza como herramienta para la clasificación del paciente y para analizar la sensibilidad al cambio tras el tratamiento. Actualmente disponemos de tres versiones de BASMI: BASMI original, BASMI₁₀ y **BASMI_{LIN}**.

El BASMI original es el más usado en la práctica clínica diaria y también el más utilizado en la mayoría de las publicaciones, a pesar de que el BASMI₁₀ tenga una mayor precisión. No obstante, en los ensayos clínicos no se detalla cuál de las tres versiones de BASMI disponibles se aplican.

Davis y colaboradores (118) estudiaron las diferentes mediciones de la movilidad espinal utilizadas para evaluar la pérdida de movilidad en los pacientes con EspA,

incluyendo el BASMI, y analizaron su validez tras aplicar el filtro OMERACT. Aunque este trabajo muestra buenos resultados, otros estudios muestran resultados contradictorios sobre fiabilidad, precisión y variabilidad de estas medidas de movilidad.

Auleley y colaboradores (148) en un estudio posterior, calcularon la mínima diferencia detectable (MDD) de varias mediciones utilizadas en la evaluación de la movilidad en EspA (expansión Torácica, occipucio-Pared y Shober modificado), siendo éste el primer estudio que proporciona la DMM como medida de resultado, basándose en el método de acuerdo de Bland-Altman (149). La MDD fue relativamente alta y, a pesar de que los coeficientes de correlación intra-clase (CCI) fueron altos, las medidas parecían ser poco fiables. En consecuencia, los cambios mínimos detectados podrían ser considerados simplemente como un error de medición.

El objetivo de este estudio ha sido analizar la variabilidad inter-observador de las diferentes medidas de movilidad de la columna propuestas por el grupo ASAS y del BASMI en sus diferentes versiones, para valorar la fiabilidad de éstas y determinar la diferencia mínima detectable o perceptible (DMM)

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal observacional de práctica clínica habitual en el que se incluyeron consecutivamente, durante un periodo de tres meses, 33 pacientes con EA seguidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de dicho hospital.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados de EA de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York.
2. Evolución clínica de al menos 5 años.
3. Edad comprendida entre los 18 y los 80 años.
4. Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con cirugía vertebral.
2. Presencia de escoliosis.
3. Embarazo

Las mediciones espinales fueron realizadas por dos reumatólogos experimentados (J.C-G y R.O-C). Las dos evaluaciones se llevaron a cabo de manera independiente y aislada al mismo paciente y en el mismo día, por la tarde, por cada uno de los reumatólogos.

Variables:

Para la evaluación de los pacientes con EA se utilizaron más de 20 mediciones diferentes; dichas medidas de movilidad fueron revisadas y analizadas por Sieper y colaboradores (21) y posteriormente el grupo ASAS ha recomendado el uso de la expansión del tórax, el Schober modificado, la distancia occipucio-pared y la flexión lumbar lateral como medidas convencionales y como índice de actividad, el BASMI.

Como hemos explicado anteriormente, existen tres versiones del mismo: BASMI₂ u original, BASMI₁₀ y BASMILIN. Dado que los dos últimos son muy similares, en el presente estudio usamos solamente BASMI₂ y BASMI₁₀. Además, decidimos incluir la distancia dedo-suelo, debido a que es una medida de uso frecuente tanto en los estudios como en nuestra práctica clínica. En total, se analizaron ocho mediciones y dos índices.

Estadística:

Para el análisis estadístico de fiabilidad entre-observadores utilizamos el coeficiente de correlación intra-clase (CCI), en el que un valor superior a 0,6 indica una buena fiabilidad, un valor superior a 0,8 indica una muy buena fiabilidad y si es superior a 0,9 representa una excelente fiabilidad.

La determinación de la mínima diferencia detectable (MDD) se hizo utilizando el método de Bland y Altman (149). De acuerdo con este método, se define el límite de confianza al 95% como la diferencia de la medida entre observadores para cada

medición $\pm 1,96$ por la desviación estándar. Suponiendo que las diferencias se distribuyen normalmente, la diferencia media debe ser cercana al cero.

Para interpretar los resultados estadísticos utilizamos el SPSS versión 17.0 (SPSS International BV, Chicago, EE.UU.) y el MedCalc® 11.3.6 (Medcalc Software BVBA, Mariakerke, Bélgica).

3. RESULTADOS

De entre los 33 pacientes incluidos sólo cuatro eran mujeres, con una edad media de 50,35 años, y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 24,61 años. Los pacientes mostraron diferentes niveles de restricción de movilidad que osciló entre 0,94 y 8,78 (valor medio 4,75) de acuerdo con BASMI₁₀.

En la tabla 3.1 se muestran los resultados obtenidos por los dos observadores y las diferencias de los parámetros analizados expresados como media. Se observó una alta variabilidad inter-observadores en la expansión del tórax y en la prueba de Schober modificado y también se obtuvieron valores por encima de una unidad en BASMI₁₀ y de dos unidades en BASMI₂, los cuales indican unos altos valores de MDD.

	Observador 1	Observador 2	Diferencia	C.V.	S.D.D.
Expansión torácica † (cm)	3,45(1,73) [1,50-1,00]	3,61 (2,27) [1,00-11,50]	-0,15 (1,67)[- 8,50/2,00]	47,31%	3,27
Schöber modificado † *(cm)	2,79 (1,59) [0,00-6,00]	2,99 (1,90) [0,00-7,00]	-0,21 (1,22) [-3,50/3,20]	42,81%	2,39
Occipucio-pared † (cm)	7,52 (6,56) [0,00-19,00]	6,71 (6,12) [0,00-17,00]	0,80 (1,63) [-2,00/6,00]	22,91%	3,19
Trago-pared * (cm)	17,97 (5,96) [10,50-28,00]	17,31 (5,53) [11,00-26,00]	0,64 (1,56) [-2,00/5,00]	8,84%	3,06
Distancia dedo- suelo (cm)	26,05 (11,43) [5,00-50,00]	26,15 (11,75) [3,50-48,00]	-0,09 (3,57) [-12,00/8,00]	13,68%	6,99
Flexión lateral lumbar †* (cm)	8,30 (5,89) [1,00-26,50]	8,20 (5,16) [1,00-19,50]	0,09 (3,19) [-9,00/10,50]	38,67%	6,25
Distancia intermaleolar * (cm)	92,67 (17,75) [50,00-117,00]	90,89 (17,39) [50,00-118,00]	0,97 (4,37) [-9,00/12,00]	4,76%	8,56
BASMI₁₀	4,81 (2,11) [0,94-8,74]	4,67 (2,29) [0,96-8,78]	0,14 (0,65) [-1,41/1,66]	13,71%	1,27
BASMI₂ †	4,17 (2,71) [0,00-8,75]	3,97 (2,69) [0,00-8,75]	0,20 (1,24) [-2,50/3,50]	30,47%	2,43

Tabla 3.1: Resultados obtenidos por los observadores y las diferencias entre las mediciones. Los resultados de los observadores y las diferencias son expresados como media (SD) [Min-Max]. CV – Coeficiente de Variación: SD diferencia dividida por valor medio en %. SDD – diferencia mínima detectable
† Incluido en el set de medidas de ASAS. * Incluido en el BASMI.

La Tabla 3.2 muestra la fiabilidad entre observadores de acuerdo con los CCI. También se incluyen los resultados de fiabilidad en comparación con los resultados de otros estudios anteriormente publicados. Aunque los valores de CCI son elevados, un buen instrumento de medida para la toma de decisiones individuales debería mostrar valores de CCI mayores de 0.9 y cómo podemos observar no todas las mediciones cumplen esta condición.

Medidas	ICC Inter (CI 95%)	Davis (118)	Haywood (75)	Maksym(116)	Viitanen(105)
Expansión torácica † (cm)	0,66 (>0,41)	0,85	-	0,98	0,85
Schöber modificado † * (cm)	0,76 (>0,56)	0,96	0,90	0,97	0,96
Occipucio-pared † (cm)	0,97 (>0,93)	0,92	0,98		0,89
Trago-pared * (cm)	0,96 (>0,92)	0,99	-	0,96	0,90
Distancia dedo-suelo (cm)	0,95 (>0,89)	0,98	0,96		
Flexión lumbar lateral † * (cm)	0,82 (>0,65)	0,98	0,95	0,95	0,98
Distancia intermaleolar * (cm)	0,94 (>0,86)	0,99	-	0,98	
BASMI ₁₀	0,96 (>0,91)	-	-		
BASMI ₂ †	0,89 (>0,79)	0,96	-	0,95	

Tabla 3.2 Fiabilidad obtenida en nuestro estudio y la publicados por otros autores
† Incluido en el set de medidas de ASAS. * Incluido en BASMI

Posteriormente se analizaron las correlaciones entre las diferentes medidas. Las correlaciones más significativas se encontraron entre el índice BASMI y el resto de medidas (Tabla 3.3).

	ET	SM	OP	TP	DDS	FL	DIM	BASMI ₁₀	BASMI ₂
ET	1,00	0,43*	-0,33	-0,36*	0,06	0,23	0,38	-0,45**	-0,49**
SM	0,43*	1,00	-0,41*	-0,37*	-0,27	0,51**	0,07	-0,61**	-0,67**
OP	-0,33	-0,41*	1,00	0,98**	0,26	0,68**	-0,55*	0,82**	0,69**
TP	-0,36*	-0,37*	0,98**	1,00	0,19	0,71**	-0,57*	0,80**	0,71**
DDS	0,06	-0,27	0,26	0,19	1,00	-0,44*	-0,56*	0,44*	0,32
FL	0,23	0,51**	0,67**	0,71**	-0,44*	1,00	0,37	-0,80**	-0,76**
DIM	0,38	0,07	-0,55*	-0,57*	-0,56*	0,37	1,00	-0,70*	-0,52*
B ₁₀	0,448**	0,61**	0,82**	0,80**	0,44*	0,80**	0,70**	1,00	0,92**
B ₂	0,449**	0,67**	0,69**	0,71**	0,32*	0,77**	0,77**	0,92**	1,00

Tabla 3.3: Correlación (Pearson) entre las medidas (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)

ET: Expansión torácica, SM: Schöber- modificado, OP: Occipucio- pared, TP: Trago- pared, DDS: distancia dedo-suelo, FL: Flexión lumbar DIM: Distancia intermaleolar, B₁₀:BASMI₁₀. B₂:BASMI₂

Para comparar las puntuaciones de BASMI obtenidas por ambos observadores, utilizamos el método de Bland-Altman. En la figura 3.1 se representan la variabilidad entre los dos observadores al evaluar el BASMI según la versión original, BASMI₂ y la mejorada BASMI₁₀.

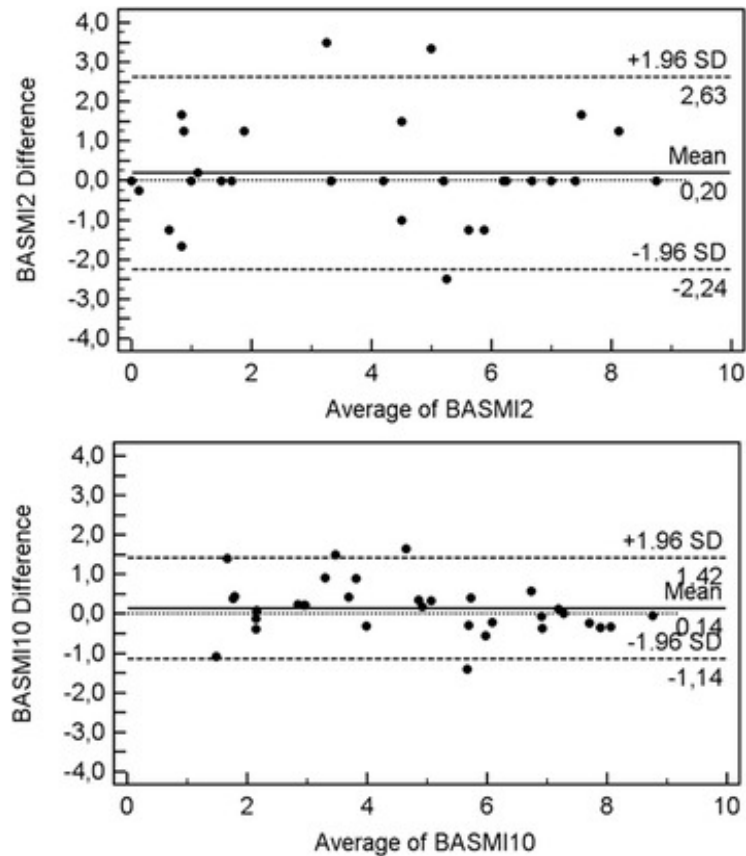


Figura 3.1. Gráficos de Bland-Altman que comparan las puntuaciones de las dos definiciones BASMI obtenidas por ambos observadores.

4. DISCUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que la variabilidad entre observadores, expresada como MDD, debe tenerse en cuenta para justificar la mejoría de los pacientes en los estudios de respuesta a tratamiento a corto plazo. (150)

En cada una de las medidas analizadas se hallaron diferentes resultados de fiabilidad. Se revisan a continuación algunos de estos resultados, comparándolos con los observados en la literatura actual.

La expansión torácica fue la medida que mostró los peores resultados (CV 47,31%, 0.659 CCI, MDD 3,27 cm). Esta es una de las medidas más complicadas de obtener, siendo especialmente difícil de evaluar en las mujeres. De acuerdo con el trabajo de Auleley (148) el CCI de esta medida fue de 0,85 y de 2,4 cm de MDD. Esta medida puede ser útil, ya que la reducción de la capacidad pulmonar es un efecto bien conocido en las EA, pero posiblemente el sistema de medida usado en el momento actual no es apropiado. Tzelepis y colaboradores (151) utilizaron el movimiento toraco-abdominal en la respiración como parámetro de resultado de la enfermedad. Una de las medidas de movilidad más usadas es el Schober modificado, que muestra correlaciones elevadas tanto con la radiología como con la duración de la enfermedad. Los resultados de fiabilidad son buenos (CV 42,8%, 0,756 CCI, MDD 2,39 cm), siendo mejores que los de la expansión torácica, aunque peores que el resto de las medidas. Nuestros resultados mostraron alta concordancia con los obtenidos por Auleley y cols. (CCI 0,60 y MDD de 3,3 cm)(148).

Las distancias occipucio-pared y trago-pared están relacionados con la cifosis dorsal desarrollada en la EA, de tal manera que a mayor afectación estructural existe una mayor cifosis. El grupo ASAS recomienda analizar la distancia occipucio-pared, aunque este parámetro es difícil de medir cuando el paciente está sólo unos milímetros separados de la pared, siendo la medición trago-pared más fácil en esta situación (BASMI incluye esta medida), pero no debemos obviar que esta distancia depende del

tamaño de la cabeza del paciente. En el BASMI original, los valores de menos de 15 cm se puntúan con 0 (sin afectación). En este caso, no hay ningún problema si el paciente toca la pared. Sin embargo, en BASMI₁₀, el valor cero para esta medida es de 10 cm, por lo que el paciente se marcará con 1 unidad y se verá afectada según este índice. En el presente estudio, ambas medidas mostraron buenos resultados de fiabilidad (especialmente trago-pared) y también una buena correlación con el resto de parámetros. Por lo tanto, la cifosis es un buen indicador del grado de afectación.

La distancia dedo-suelo no está incluida en ASAS ni en BASMI. A pesar de tener una alta reproducibilidad (CCI = 0,948) no se correlaciona bien ni con el índice BASMI ($r = 0,44$), ni con el resto de parámetros. Este hecho puede ser debido a la influencia de la altura del sujeto. Algunos estudios muestran una escasa correlación con la radiología para esta medida.

A diferencia de la distancia dedo-suelo, la flexión lateral lumbar mostró una buena correlación con el resto de medidas (Schober, OP, TP y BASMI, $p < 0,01$). Nuestro CCI fue bueno (0,817) pero algo inferior al obtenido por otros autores con valores situados en torno a 0,95-0,98.

La distancia intermaleolar mostró excelentes valores de repetibilidad (CCI = 0,944) y una buena correlación con algunos de los parámetros analizados. No obstante, es una medida compleja de medir y requiere de un espacio amplio en la consulta y disponer de más tiempo en la práctica clínica; por ello no se utiliza habitualmente.

En relación al uso de los índices complejos, en el presente trabajo hemos calculado el BASMI usando las dos escalas descritas anteriormente (BASMI original y BASMI₁₀).

El BASMI₁₀ mostró mejores resultados que el BASMI original. BASMI correlaciona bien con casi todas las medidas salvo con la distancia dedo-suelo. Obtuvimos una MDD de BASMI original de 2,43 unidades, mientras que para BASMI₁₀ este valor se reducía a la mitad (1,27 unidades). El CV también osciló entre 30,47 y 13,71%. El CCI fue bueno en ambos casos (0,894 a 0,956); por lo tanto, la variabilidad es menor para el segundo índice.

Según Madsen (119) la MDD de BASMI original fue de $\pm 1,4$ (± 2 unidades en las valoraciones de los pacientes individuales). Otro estudio realizado por Martidale y colaboradores (77) muestra que para las evaluaciones repetidas de un mismo participante, las diferencias en BASMI de 1 unidad o menos se encuentran dentro de los límites del error. Por lo tanto, si se encuentra una mejora del BASMI por debajo de estas unidades, el cambio puede ser debido a un error experimental.

Estudios previos han mostrado mejoras de menos de una unidad en BASMI original y BASMI₁₀ en pacientes tratados con terapias biológicas (120) (152). Estos valores son menores que la mínima diferencia detectable establecida para el BASMI y, por lo tanto, la mejora podría ser debida al error experimental de la medida y no al tratamiento.

Es un hecho que BASMI rara vez se utiliza para evaluar la eficacia a corto plazo del tratamiento. Algunos autores prefieren utilizar la flexión lumbar lateral en lugar del BASMI. Braun y colaboradores (153) indicaron en su estudio que a pesar de que un tratamiento biológico mejora los índices de actividad de la enfermedad, esta mejoría es poco importante con respecto a la movilidad de la columna evaluada mediante el BASMI, reforzando la idea de que BASMI no tiene mucha sensibilidad al cambio. Jauregui y colaboradores (154) analizaron en un ensayo controlado con pamidronato el BASMI y se llegó a la conclusión de que la capacidad de respuesta de BASMI era pobre con cualquiera de los sistemas de puntuación (BASMI₂ y BASMI₁₀).

Por otra parte, algunos estudios que han evaluado el BASMI en sujetos sanos ha observado que no es habitual que los individuos sanos tengan un cero en el BASMI, sino que aumenta a medida que la edad también se incrementa (155).

A modo de resumen podemos decir que BASMI₁₀ es un sistema de medida óptimo, dado que las medidas incluidas son las mismas que las usadas por los otros dos sistemas y se requiere poco esfuerzo adicional para su cálculo. A pesar de ello, aunque nuestros datos indican que BASMI₁₀ es un índice más apropiado, BASMI₂ se sigue utilizando más en la práctica clínica.

Como limitación de nuestro estudio, es necesario comentar que los resultados

que ofrecemos a MDD se basan en un número relativamente pequeño de pacientes y de observadores. No obstante, los datos obtenidos son similares a otros estudios.

En suma, los resultados obtenidos en el presente estudio indican que es aconsejable tener en cuenta la MDD de las diferentes mediciones utilizadas para demostrar la eficacia terapéutica, de determinados fármacos en estudios a corto plazo.

CAPITULO IV: RELACIÓN ENTRE EL DAÑO ESTRUCTURAL, LA INFLAMACIÓN Y LA MOVILIDAD

Capítulo 4

1. ANTECEDENTES

La espondiloartritis axial establecida (EspAax) es una enfermedad reumática crónica y degenerativa caracterizada por lumbalgia de ritmo inflamatorio con la consiguiente reducción de la movilidad espinal (21) (105). Esta limitación condiciona una disminución en la calidad de vida y funcionalidad de estos pacientes (61) (67).

Presumiblemente, tanto el dolor asociado a la inflamación espinal, como el daño estructural establecido por la formación de sindesmofitos, puentes óseos y anquilosis, son las causas subyacentes a la reducción de la movilidad de la columna de estos pacientes. Sin embargo, algunos estudios como el de Machado y colaboradores (104) han demostrado que la movilidad de los pacientes es variable según la etapa de la enfermedad, de tal manera que, en las etapas más tempranas de la misma la reducción de la movilidad se ve más influenciada por el dolor secundario a la inflamación espinal, mientras que en las etapas más avanzadas la movilidad está determinada por la presencia del daño estructural establecido.

En la actualidad no disponemos de parámetros que nos permitan valorar de manera precisa la progresión del daño estructural vertebral, que puede tardar años en llegar a desarrollarse. Tradicionalmente se ha considerado que el daño estructural en las EspA surge de una activación inmunológica y de un proceso inflamatorio mantenido en el tiempo (156), siendo los cambios estructurales de naturaleza principalmente anabólica, al contrario de lo que sucede por ejemplo en la artritis reumatoide, donde existen procesos catabólicos que conllevan una pérdida ósea en las zonas articulares (43) (45) (157).

Por otro lado, es importante tener en cuenta que la inflamación subyacente en esta enfermedad puede reducirse administrando un tratamiento específico, especialmente los tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales frente al

factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Sin embargo el daño estructural parece no ser reversible con este tipo de moléculas, a pesar de reducir la inflamación.

Se ha analizado la relación entre daño estructural e inflamación en estudios con resonancia magnética nuclear (RMN), mostrándose correlación directa entre las lesiones inflamatorias en RMN y alteraciones histológicas a nivel de SI (158). Sin embargo, esta asociación no está completamente demostrada, ya que también aparecen en zonas donde no existe osteítis previa y además la resolución de la inflamación en la médula ósea tras la administración de tratamiento específico tampoco frena la aparición de sindesmofitos (159) (160) (161) .

Estudios con fármacos anti-TNF α han sugerido una nueva hipótesis que defiende que la inflamación y la neoformación ósea siguen vías independientes aunque interrelacionadas, de modo que los fármacos que inhiben la inflamación podrían facilitar la activación de las vías moleculares que conducen a la formación posterior de hueso, aunque no hay evidencia suficiente al respecto (162).

Maksymowych y colaboradores estudiaron las lesiones inflamatorias en la RMN y su relación con el tratamiento anti TNF y la aparición de sindesmofitos (56). Observaron que no todas las vértebras que tenían inflamación en RMN desarrollaban sindesmofitos y que algunas que las desarrollaban no tenían alteraciones en la RMN. También observaron que a pesar de desaparecer la inflamación en la RMN tras el tratamiento, esas vértebras desarrollaban sindesmofitos en radiología. Según la teoría de los autores, el TNF α se relaciona con determinadas proteínas formadoras de hueso, como las proteínas morfogenéticas óseas, a la vez que estimulan la expresión de moléculas que inhiben la osteoblastogénesis (formación de osteoblastos). Por lo tanto, en una lesión inflamatoria establecida, el TNF α actuaría como freno de la formación de hueso, al inhibir la osteoblastogénesis. Cuando desaparece esa inflamación, ya sea de forma espontánea o con fármacos, se induciría la formación de hueso. Uno de los posibles efectos que ellos justifican para el tratamiento con anti- TNF α podría ser la prevención de aparición de nuevas lesiones inflamatorias, en cuyo caso habría que hacer estudios de seguimiento de mayor duración (163). Una explicación a estos datos podría ser que el efecto inhibitor de los agentes anti-TNF sobre la inflamación en la RM es

sustancial (reducción de alrededor de 80%), aunque la inflamación no estaría totalmente suprimida, permitiendo que un bajo grado de inflamación mantenida proporcionaría un estímulo suficiente para la formación de nuevos sindesmofitos. Por otra parte, es muy posible que los mecanismos de reparación, que tienen lugar una vez que la inflamación disminuye, sean simplemente exagerados en la EA en comparación con los individuos sanos.

El desarrollo de nuevos fármacos en los últimos años, dirigidos frente a otras moléculas inflamatorias, sí que parecen retrasar o frenar la progresión del daño estructural. Existen asimismo diversos estudios que apoyan la hipótesis de que el ejercicio físico puede también retardar la aparición de puentes óseos y anquilosis.

En relación a la movilidad, el grupo ASAS (*Ankylosing Spondylitis Working Group*) (21) recomienda evaluar en práctica clínica la movilidad de los pacientes, bien con medidas convencionales o usando índices compuestos como el BASMI. Aunque estas medidas son utilizadas ampliamente para el seguimiento clínico del paciente con EA y para la evaluación del efecto a corto plazo de las intervenciones terapéuticas, todas las medidas convencionales utilizadas hasta la fecha son dependientes del observador y la mayoría son indirectas; por ello diversos autores han descrito una falta de precisión y una pobre fiabilidad y sensibilidad al cambio, siendo ésta una de las principales razones por las cuales no son incluidas sistemáticamente en los ensayos clínicos para evaluar el efecto de un determinado tratamiento (77) (119) (148). En el capítulo anterior pusimos de manifiesto estas diferencias.

Afortunadamente, en los últimos años el uso de sistemas de captura de movimiento automatizados ha permitido realizar una medida tridimensional de la movilidad humana, con mayores niveles de objetividad y precisión que las medidas tradicionales.

Nuestro grupo ha desarrollado un sistemas de captura de movimiento (UCOTrack) validado para su uso en pacientes con EA (164); incluso hemos definido y validado un nuevo índice metrológico denominado UCOASMI (131), basado en el uso de este sistema y que ha mostrado tener mejores propiedades clinimétricas que el BASMI, con una menor variabilidad inter/intra-observador, mayor precisión y mayor sensibilidad al cambio.

El presente estudio tiene como objetivo explorar, en pacientes con EA, la relación entre la movilidad, la inflamación y el daño estructural, determinar qué otras variables pueden influir sobre los cambios en la movilidad de los pacientes y analizar cómo influye la movilidad en la calidad de vida de los mismos. Pretende asimismo analizar las limitaciones del uso del BASMI y de las otras medidas convencionales y determinar los beneficios del uso de un índice basado en un sistema de captura de movimiento automatizado, ya que las medidas de movilidad actuales no presentan una buena sensibilidad al cambio y muestran problemas de fiabilidad, precisión y variabilidad.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo en práctica clínica, de corte transversal.

Pacientes:

Los pacientes incluidos fueron seleccionados, de forma consecutiva, entre los pacientes que seguían revisiones periódicas en la consulta externa monográfica de EspA del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, entre los meses de mayo y septiembre de 2012. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio y éste fue aprobado por el comité ético del hospital. El proyecto estuvo sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumplió en todo momento los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión

1. Edad superior a 18 años con diagnóstico de EA definida, según los criterios de Nueva York modificados.
2. Estudio radiográfico simple, incluyendo radiología lateral de columna cervical y de columna lumbosacra, y radiografía de SI.
3. Evaluación mediante los índices de movilidad BASMI y UCOASMI.
4. Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

1. Presencia de otras EspA no EA definida, como la EspAax-nr.
2. Afectación periférica.
3. Lesiones vertebrales o en sacroiliacas de naturaleza distinta a EA.
4. Coexistencia en un mismo enfermo de otra enfermedad invalidante o inflamatoria que pudiera interferir en los parámetros de actividad o función física, distinta de la EA.
5. Cualquier tipo de intervención quirúrgica en raquis.
6. Embarazo.

Los pacientes diagnosticados de EA, que se visitaron en la consulta de mayo a septiembre de 2012, fueron revisados por un reumatólogo (J.C.G) para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y el no cumplimiento de los criterios de exclusión.

De forma estandarizada, a todos los pacientes incluidos se les realizó un protocolo consistente en valorar la movilidad de la columna, la actividad inflamatoria, la calidad de vida y el daño estructural.

1. Movilidad de la columna

a.1) Medidas convencionales e índice BASMI

A todos los pacientes se les realizó un estudio metrológico convencional, incluyendo las siguientes medidas: distancia dedo-suelo (DDS), expansión torácica (ET), distancia occipucio- pared (DOP), flexión lateral de columna (FLL), prueba de Schober modificado, distancia intermaleolar (DIM), rotación cervical, y distancia trago- pared (DTP), medidas en centímetros (cm) con el uso de una cinta métrica, salvo la rotación cervical, que se midió en grados usando un goniómetro.

a.2) Índice UCOASMI

Se evaluó asimismo la movilidad de los pacientes usando el sistema UCOTrack. Dicho sistema se basa en la colocación de marcas reflectantes en puntos concretos del sujeto a medir, al cual se le pide que haga ciertos movimientos. El sistema genera posiciones espaciales tridimensionales, a través de procesos de reconstrucción y técnicas de visión artificial de las imágenes procedentes de varias cámaras de vídeo sincronizadas. A partir de estas posiciones se puede generar gran cantidad de información cinemática (posiciones, ángulos, distancias, etc.). Para la captura de movimiento se utilizan videocámaras digitales sincronizadas y conectadas a un ordenador central. El número de cámaras utilizadas puede variar, dependiendo del ensayo, entre 2 y 8.

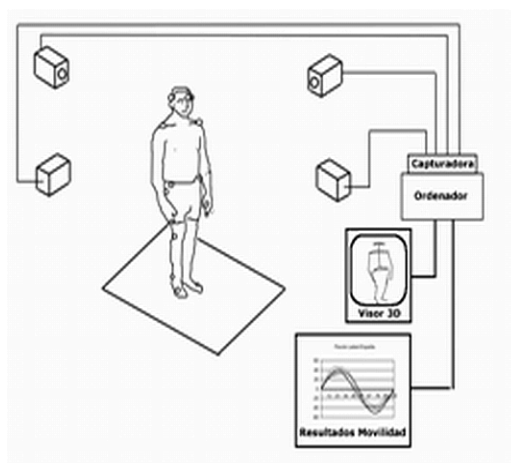


Figura 4.1 : Instalaciones necesarias para la captura del movimiento

El área ideal necesaria para su implementación sería de unos 7 metros de ancho por 7 metros de largo y 2,5 metros de alto. A esta área de trabajo hay que añadir otro espacio más para la instalación del ordenador central al que están conectadas las cámaras y donde el operador controla el sistema. Asimismo, se requiere otra área para ser usada como cambiador y para tomar medidas antropométricas del sujeto. En total se recomienda una habitación de unos 60 m², (como mínimo 30 m²).

En el presente estudio, el equipamiento usado ha sido un PC, 4 cámaras con puerto digital, focos de iluminación, material retroreflectivo para los marcadores, y todo el cableado necesario para interconectar los equipos. En la figura adjunta se expone la

colocación de las marcas reflectantes sobre el paciente (figura 4.2).

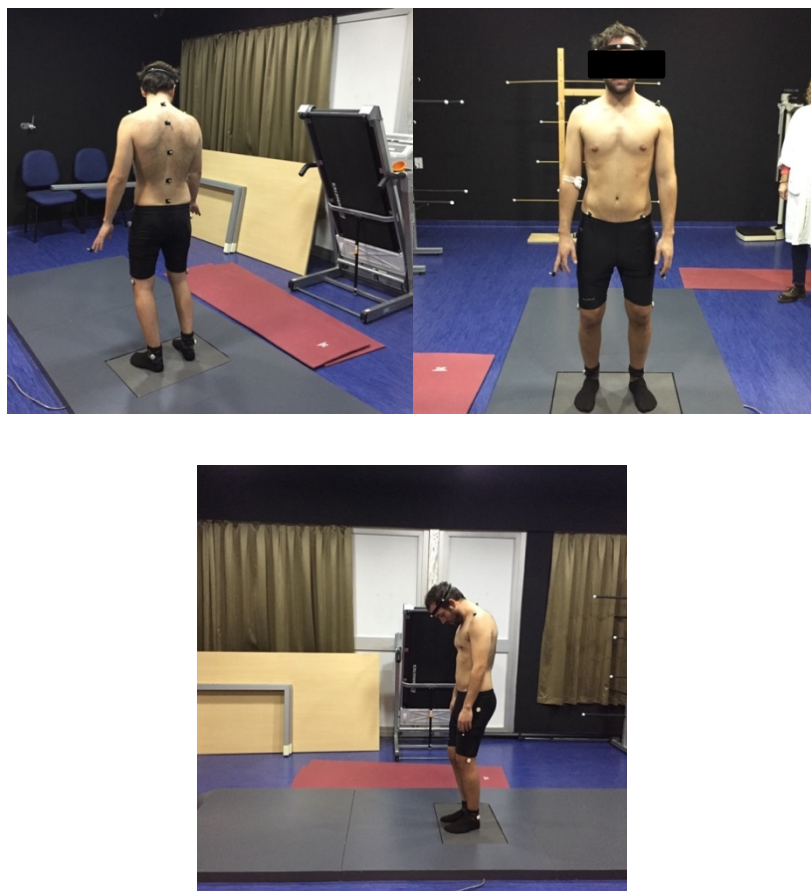


Figura 4.2: Distribución de los sensores en el paciente.

Los marcadores se colocaron según la siguiente distribución: Cabeza: 1 y 2 por encima de la oreja alineado con el trago, 3: frente alineado con la nariz, 16: occipucio; Brazos: 6 y 7: punta del dedo medio; Tórax: 4 y 5: escápula, 17: vértebra cervical 7, 21: vértebra lumbar 4 (Schöber), 18: 10 cm por debajo de 17, 19: punto medio entre 17 y 21, 20: 10 cm por encima de 21, 8 y 9: espina ilíaca anterosuperior; Piernas: 10 y 11: trocánter mayor del fémur, 12 y 13: epicóndilo lateral del fémur, 14 y 15: tobillo

Se instruyó al paciente para realizar una serie de movimientos (Figura 4.3) colocándose frente a 4 cámaras sincronizadas que trabajan a 50 fotogramas por segundo, las cuales registran toda la información cinemática (164). El sistema analiza el rango de movimiento de la región cervical y dorso-lumbar en los 3 planos del espacio. Posteriormente el UCOASMI se calcula como un índice compuesto que se genera como resultado de la movilidad cervical y de tronco basados en medidas cinemáticas seriadas. La puntuación de este índice va de 0 a 10 (de mejor a peor movilidad).

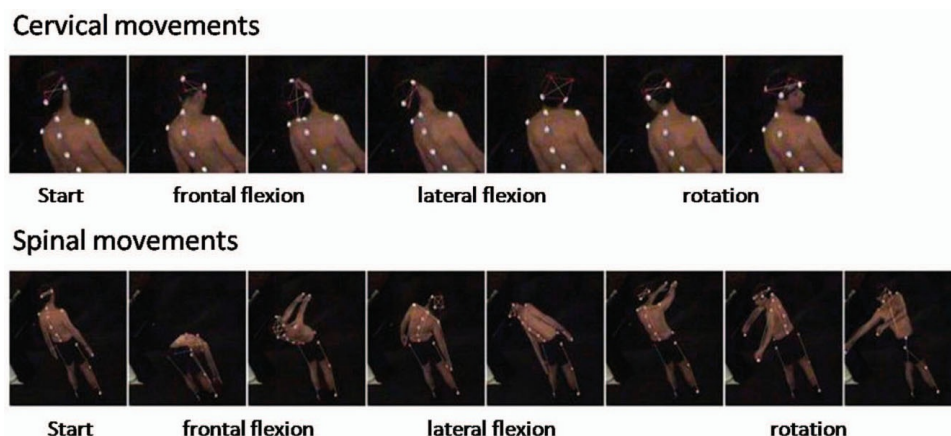


Figura 4.3: Movimientos indicados al paciente, cervicales y lumbares en el laboratorio del análisis del movimiento

UCOASMI se basa en las propiedades métricas y se calcula como un promedio de una selección de 5 medidas individuales (la flexión y extensión cervical, la rotación cervical, la inclinación del tronco durante la flexión y la extensión, la inclinación lateral y rotación del tronco).

b) Otras variables clínicas:

Además del análisis de movimiento automatizado y las medidas de movilidad convencionales, se registraron las siguientes variables:

- Peso medido en Kilogramos (Kg).
- Altura medida en centímetros (cm).
- Índice de masa corporal (IMC) expresado en (kg/m²), considerándose obesidad un valor por encima de 27.

Los pacientes completaron tres cuestionarios administrados: BASDAI, BASFI Y ASQoL (ANEXOS 1,2,3)

A todos los pacientes se les realizaron radiografías convencionales de columna en proyección antero-posterior y lateral para correlacionar el daño radiográfico con la movilidad. Éstas fueron evaluadas por dos reumatólogos con experiencia (JC-G y MC.C-

V), cegados a los resultados de las otras medidas y se calculó el índice mSASSS. En el mSASSS se valoran únicamente los ángulos anteriores de los cuerpos vertebrales cervicales y lumbares a través de una radiografía lateral simple de dichos segmentos, desde el platillo inferior de C2 hasta el superior de D1, por un lado, y desde el inferior de D12 hasta el superior de S1. Tiene una puntuación comprendida entre 0 y 72 obtenida a partir de la suma de las zonas evaluadas según los grados de afectación presentes. (ANEXO 5).

En cuanto a las variables de laboratorio, se recogieron datos analíticos de actividad en la valoración de los pacientes con EA, determinándose la PCR y la VSG.

También se determinó para el estudio otra variable analítica, la positividad o no del HLA-B 27, analizada mediante citometría de flujo

e calculó el Índice ASDAS a partir de los resultados analíticos y varios ítems incluidos en el BASDAI.

Análisis estadístico:

La variable principal del estudio fue la movilidad espinal. Se definió mediante las mediciones convencionales para calcular el BASMI y por el sistema UCOTrack que recoge los siguientes movimientos:

1. Flexión frontal cervical
2. Flexión lateral cervical
3. Rotación cervical
4. Flexión frontal espinal
5. Flexión lateral espinal
6. Rotación tronco-lumbar

Por otra parte, como hemos comentado, también analizamos el daño estructural y el grado de actividad.

Para cada una de las variables se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las categóricas y la media aritmética y desviación estándar (DS) para las variables continuas con distribución normal. Para el análisis bivariantes, las diferencias entre las mismas medidas de cada sistema se evaluaron utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) y el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Realizamos un modelo de regresión lineal múltiple para identificar a los factores asociados a la movilidad según el índice UCOASMI. Las variables introducidas en el modelo fueron la edad, el BASDAI, el mSASSS, el ASDAS ($0 < 2,1$, $1 > 2,1$), y la duración de la enfermedad (0: < 15 años, 1: 15 años). Por el procedimiento de selección metódica hacia atrás, las variables con una $p \geq 0,15$, para el estadístico “t de Student”, fueron una a una eliminadas del modelo. La comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante la prueba parcial de F múltiple.

Las escalas de las variables continuas se analizaron mediante la prueba de Box-Tidwell. También evaluamos las posibles interacciones. Las variables con una $P > 0,05$ fueron estudiadas como posibles factores de confusión y fueron considerados como tales si el porcentaje de cambio en el coeficiente era mayor al 20%.

La colinealidad de las variables independientes se evaluó a través del factor de inflación de la varianza (FIV).

La Independencia, normalidad y homocedasticidad de residuos del modelo fueron analizados mediante la prueba de Durbin-Watson y de Kolmogorov-Smirnov, y el diagrama de dispersión entre los residuos y los valores estimados, respectivamente. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook. El coeficiente de determinación corregido (R^2) se utilizó para valorar la bondad de ajuste, ya que expresa la proporción de varianza de la variable dependiente que está explicada por las variables independientes; valores próximos a 1 indican una mejor bondad de ajuste.

Se estimó el intervalo de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales y se consideraron como significativos aquellos con una $p < 0,05$.

Los datos fueron recogidos, procesados y analizados utilizando el programa

estadístico SPSS v.17.

3. RESULTADOS

De entre los pacientes elegibles, todos aceptaron la participación. La mayoría de los pacientes incluidos eran hombres con una edad media de 40 años y con niveles moderados de actividad de la enfermedad y de daño estructural. El veintiocho por ciento de los pacientes tenía un nivel de PCR ≥ 5 mg / dl y el 38% tenían una duración de la enfermedad de más de 15 años.

La Tabla 4.1 muestra los datos descriptivos de los 50 pacientes EA incluidos en el estudio.

Características	Valor
Hombres nº (%)	36 (72)
Edad, años	43,40 ± 10,76
Duración de la enfermedad, años	15,66 ± 10,61
índice de masa corporal (IMC) (Kg/m2)	27,89 ± 4,97
HLA B27 positivo, nº (%)	42 (84)
BASDAI	4,77 ± 2,53
BASFI	9,64 ± 2,96
ASQoI	4,42 ± 3,03
BASMI	3,57 ± 2,02
UCOASMI	5,26 ± 1,92
m-SASSS	19,32 ± 20,62
PCR (mg/dl)	5,73 ± 5,72
ASDAS	2,74 ± 1,08

Tabla 4.1: Descripción de la muestra. Los valores indican la media aritmética y desviación típica (DS) salvo en los indicados de forma diferente en la tabla. BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index; ASQoL Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASMI Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index; UCOASMI University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrological Index; mSASSS modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; CRP C-reactive protein; ASDAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

	BASMI	UCOASMI	m-SASSS	ASDAS
Edad	0,559[†]	0,676*	0,438*	0,231
Duración de enfermedad (años)	0,245	0,396*	0,166	0,041
IMC (kg/m2)	0,294^{††}	0,364*	0,530*	0,176
BASDAI	0,464[†]	0,485*	0,099	0,850[†]
BASFI	0,586*	0,641*	0,387*	0,733*
ASQol	0,326**	0,380*	0,053	0,682*
PCR (mg/dl)	0,006	0,015	0,051	0,535*
BASMI	-	0,887*	0,671*	0,364*
UCOASMI	0,887*	-	0,719*	0,384*
m-SASSS	0,671*	0,719*	-	0,085
ASDAS	0,364*	0,384*	0,085	-

Tabla 4.2: Correlaciones entre las variables de estudio y medidas de movilidad, daño estructural, y actividad. Valores de coeficiente de correlación de Pearson's. * $P < 0.01$ (bilateral) ** $P < 0.05$ (bilateral).

A la vista del análisis podemos confirmar que BASMI y UCOASMI mostraron una correlación significativa, ya que ambos miden la movilidad espinal, a pesar de estar basados en un conjunto de medidas diferentes ($r = 0,89$, $P < 0,001$).

La correlación con otras medidas fue similar tanto para el UCOASMI como para BASMI. UCOASMI mostró una buena correlación con el daño estructural ($r = 0,72$, $P < 0,001$) y con la edad del paciente ($r = 0,68$, $P < 0,001$). Las correlaciones de UCOASMI fueron más débiles, aunque también significativas con la actividad de la enfermedad medida por ASDAS ($r = 0,38$, $P < 0,001$), BASDAI ($r = 0,49$, $P < 0,001$) y la duración de la

enfermedad ($r= 0,40$, $P= 0,001$). No se encontró correlación entre el nivel de PCR y la movilidad.

Se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple para identificar los factores asociados al UCOASMI, siendo la edad, BASDAI, m-SASSS, ASDAS ($0 < 2,1$, $1 \geq 2,1$) y una duración de la enfermedad de 15 años los factores asociados. La duración de la enfermedad y el ASDAS mostraron una interacción significativa, por lo que ambos se incluyeron en el modelo final como término de interacción. Todos los supuestos de la regresión lineal múltiple se cumplieron (linealidad de las variables independientes y no co-linealidad entre las mismas, independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente mostró una distancia de Cook >1 .

La Tabla 4.3 resume los resultados de la regresión lineal y de la regresión lineal múltiple de los factores asociados a UCOASMI.

VARIABLES	Análisis Bivariante		Análisis multivariante, modelo final ($R^2=00.813$)		
	Coeficiente β (CI 95%)	p	Coeficiente β (CI 95%)	SC	p
Edad, por año	0,12 (0,08, 0,16)	0,000	0,05 (0,02, 0,09)	0,30	0,002
m-SASSS, por unidad	0,07 (0,05, 0,09)	0,000	0,05 (0,04, 0,07)	0,55	0,000
BASDAI, por unidad	0,37 (0,18, 0,56)	0,000	0,26 (0,11, 0,41)	0,35	0,001
Duración de la enfermedad (> 15 años)	10,35 (0,28, 20,42)	0,014	0,77 (0,55, 10,80)	0,20	0,033
ASDAS (<20.1)	-10,30 (-20,44, -0,15)	0,028	0,66 (-0,16, 10,49)	0,16	0,112
Duración de la enfermedad por ASDAS	-10,53 (-40,30, 10,24)	0,259	-10,40(-20,60, -0,20)	-0,22	0,023

Tabla 4.3: Factores asociados con la movilidad medida mediante UCOASM.

**UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrological Index; 95% CI:*

Capítulo 4: Relación entre inflamación, daño estructural y movilidad.

Intervalo de confianza al 95%; SC: coeficiente estandarizado; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

El peso más grande de la ecuación corresponde al daño estructural representado mediante el mSASSS.

Finalmente establecimos el siguiente modelo predictivo para la movilidad:

$$\text{UCOASMI} = 0,364 + (0.053 \times \text{Edad}) + (0.052 \times \text{MSASSS}) + (0.264 \times \text{BASDAI}) + (0.766 \times \text{años de duración de la enfermedad}) + (0.664 \times \text{ASDAS}) - (0.221 \times [\text{<15 años de duración de la enfermedad} \times \text{ASDAS}])$$

En base a estos resultados podemos decir que la asociación entre el ASDAS y UCOASMI depende también de la duración de la enfermedad. De esta manera y de acuerdo con la ecuación resultante podemos decir que, por ejemplo, para un paciente con una duración de la enfermedad inferior a 15 años, si tienen una actividad de la enfermedad, medida por ASDAS, $> 2,1$, el UCOASMI aumenta en 0.766 unidades, con lo cual empeoraría la movilidad del paciente, y cuando la actividad de la enfermedad fuese normal, con un ASDAS por debajo de 2,1, el UCOASMI disminuye en $0.766 - 1.401 = -0.635$, con lo cual mejorarían los datos de movilidad del paciente.

Además, un aumento de la edad del paciente en 5 años implica un aumento de $5 \times 0,053 = 0,265$ unidades UCOASMI. Por ello la movilidad sería inferior a medida que el paciente va cumpliendo años y si existiese aumento de 5 unidades en el mSASSS, éste implicaría un incremento de $5 \times 0,052 = 0,26$ unidades UCOASMI; es decir, que a medida que aumenta el daño estructural van aumentando los valores de UCOASMI, lo que se traduciría en una disminución de la movilidad del paciente.

También observamos que todas las medidas obtenidas mediante nuestro sistema de captura del movimiento eran mejores que las obtenidas por el índice BASMI. Por cada una de las medidas convencionales individuales, que mostraron valores peores en términos de coeficiente de determinación R^2 (usado para valorar la bondad de ajuste, nuestro modelo final generó un valor cercano a 1 (0,813) el cual que expresa la

proporción de varianza de la variable dependiente que está explicada por la variable independiente.

4. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio han demostrado que, aunque la movilidad espinal puede estar influenciada tanto por la actividad de la enfermedad como por el daño estructural, la actividad inflamatoria no está tan estrechamente relacionada con el daño estructural como la movilidad.

Por lo tanto, la movilidad espinal podría sustituir a la valoración del daño estructural y a la determinación de los niveles de actividad inflamatorio o actividad clínica de los pacientes y por ello esta valoración debería ser incorporada como una medida de respuesta al tratamiento, y debe ser usada en ensayos clínicos e incorporarse a nuestra práctica clínica junto a la determinación de los niveles de actividad de la enfermedad.

Como ya se ha demostrado en el estudio de Machado y colaboradores, existe una clara asociación entre la movilidad espinal, el daño estructural, y la inflamación(104). No obstante, hay algunas diferencias entre este primer estudio y el nuestro. En primer lugar, la medida de movilidad que nosotros utilizamos tiene una mayor precisión que el BASMI, el cual, a pesar su amplio uso y aceptación en todas sus variables, es una medida con problemas de fiabilidad, variabilidad y precisión.

Madsen y colaboradores confirmaron que el BASMI presenta una diferencia mínima detectable cercana a 1 (119). Esta es una de las razones por las cuales la movilidad determinada por el índice BASMI no puede ser utilizado sistemáticamente en los ensayos clínicos para demostrar a corto plazo la eficacia de una determinada intervención terapéutica.

Además, parece que la relación entre la movilidad de la columna y ambas variables, tanto el daño estructural como la actividad, no es simple, y está influida por otros dos factores adicionales que pueden modificarlo: la edad y duración de la

enfermedad.

No podemos olvidar que el BASMI incluye la distancia occipucio-pared, medida no incluida en el UCOASMI. Esta medida es muy específica en los pacientes con alto daño estructural y en tal caso la relación con la edad puede no ser tan evidente, pudiendo ésta ser otra razón por la que Machado y colaboradores no demostraron su asociación con la edad.

No fue inesperado que la edad tuviese una influencia significativa sobre la movilidad, ya que todos experimentamos una reducción de la movilidad de forma natural con el paso de los años (165). De hecho, Chilton-Mitchell y colaboradores (117) encontraron una diferencia en el BASMI en individuos sanos, con una media de 0,9 puntos en los pacientes con edad media de 25 años y una media 2,1 en personas de mayor edad, por encima de los 65 años. Este es un hallazgo relevante, ya que un estudio realizado en una muestra con individuos más jóvenes puede proporcionar una mejor movilidad de base que un estudio que incluya a personas mayores.

Además, en nuestro modelo, la duración de la enfermedad, que a su vez puede estar asociada con la edad del paciente, fue un factor de modificación.

La duración de la enfermedad refleja, de hecho, la carga de la actividad de la enfermedad a largo plazo, así como la forma en que la enfermedad fue evaluada o la forma en que los pacientes respondieron al tratamiento. Por lo tanto, duración de la enfermedad está muy relacionada con la actividad clínica acumulada y la presencia de daño estructural establecido. Este hallazgo también se reflejó en el estudio de Machado y colaboradores(104) .

No obstante, dado que nuestro estudio no es longitudinal, no podemos responder a la pregunta de si se podría predecir el daño estructural a largo plazo mediante la medición de la movilidad en un punto determinado en el tiempo.

Wanders y colaboradores (166) no fueron capaces de predecir el daño estructural mediante el análisis de la movilidad de los pacientes, pero tal vez si se hubieran utilizado una medida de la movilidad, como el UCOASMI, sí podría haberse

llegado a dicha predicción.

La hipótesis generada en base a los resultados obtenidos en el presente estudio, deriva principalmente de dos premisas:

- En primer lugar, el UCOASMI ha demostrado una mejor relación y fiabilidad que las medidas convencionales de la movilidad, y este hecho podría tener un impacto en la confirmación de las tendencias observadas por otras medidas. Por ejemplo, en el presente estudio, las correlaciones de BASMI con las otras medidas no eran tan fuertes como las que mostraba el UCOASMI, lo que está relacionado con la disminución de la variabilidad de la medida.

- En segundo lugar, el UCOASMI incluye la rotación del tronco, que es un elemento con una elevada validez, pero que no se puede medir fácilmente sin un sistema de captura de movimiento automatizado.

Dadas las limitaciones de nuestro estudio, por ser de carácter transversal, muchas preguntas que nos planteamos siguen sin respuesta: ¿Es posible predecir el daño estructural por los cambios en la movilidad? ¿Es la reducción de la movilidad la que refleja la progresión hacia el desarrollo de puentes óseos? ¿Una mejoría en la movilidad cambiaría el curso radiográfico o la aparición de daño estructural?

El estudio apropiado para dar respuesta a estas preguntas consistiría en demostrar si la intervención temprana en nuestros pacientes para mejorar la movilidad, a través de una combinación de ejercicio y la terapia farmacológica, tendría un efecto sobre la inhibición del daño estructural (167).

Por supuesto, dado que la inflamación reduce la movilidad, el paso primordial sería frenar esta inflamación con el uso de fármacos; por ejemplo con uso de AINES a dosis plenas en combinación con terapias anti-TNF, pero no exclusivamente. Dado que es conocido que los periodos con un elevado componente inflamatorio son temporales y se producen durante las recaídas de la enfermedad, el objetivo debe ser claramente frenar la inflamación. No obstante, en los episodios entre crisis, aunque se ha sugerido que los fármacos antiinflamatorios pueden hacer poco para mejorar la movilidad, esta

posibilidad debería ser analizada.

CAPITULO V: EVOLUCIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL EN LOS PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Capítulo 5

1. ANTECEDENTES

En la Espondiloartritis (EspA) se desarrollan sindesmofitos, prominencias óseas que surgen sobre la cortical del hueso y que crecen con una orientación vertical sobre los bordes de los cuerpos vertebrales (43) (156). A medida que los sindesmofitos crecen, se afecta el ligamento longitudinal anterior y el tejido paravertebral adyacente, formándose un puente óseo entre un cuerpo vertebral y su adyacente, llegando a originar la llamada lesión en “caña de bambú” (168).

Este tipo de lesiones no solo aparecen a nivel axial sino también a nivel periférico, mostrando cierta predilección por zonas como el tendón de Aquiles o la fascia plantar (169) (170).

El mecanismo por el cual surge este crecimiento óseo excesivo, que es patognomónico de las EspA, aún no está claro, pero parece que podría surgir como un "mecanismo de respuesta a un determinado estrés" (44). Algunas teorías involucran mecanismos de estrés locales, tanto mecánicos como inflamatorios. En el caso de los componentes mecánicos, el hecho de que estas lesiones surjan a lo largo de las zonas de inserción de los tendones, apunta a que la tensión mecánica debe jugar un papel clave (171). En el estudio biomecánico de la columna hay que considerar el índice discal (relación existente entre la altura del disco y la altura media de los dos cuerpos vertebrales entre los que se encuentra) y la relación superficie/altura de los discos. A mayor índice discal más amplitud de movimiento, de modo que cada segmento vertebral posee unas cualidades biomecánicas específicas, siendo el raquis dorsal el que menor movilidad aporta.

Si recordamos la anatomía columna vertebral se diferencian distintas regiones (figura 5.1):

- Cervical: está formada por siete vértebras (C1-C7).
- Dorsal o torácica: consta de doce vértebras (T1-T12).
- Lumbar: consta de cinco vértebras (L1-L5).
- Sacro: consta de cinco vértebras fusionadas (S1-S5), formado aparentemente un solo hueso llamado el sacro.
- Coccígea: el cóccix es la parte más baja de la columna.

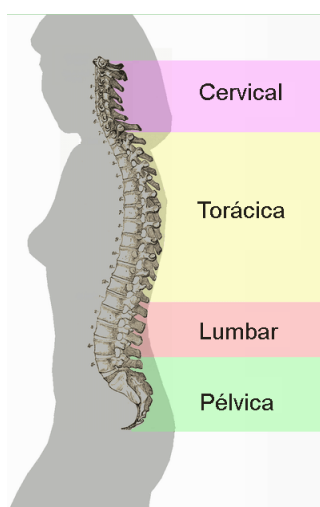


Figura 5.1: Columna vertebral y regiones de la columna.

La columna cervical es el segmento más móvil del raquis. El movimiento de flexión-extensión entre C2 y C7 alcanza 100°, pudiendo alcanzar 150° de amplitud de movimiento si la cabeza se moviliza sobre las dos primeras cervicales. El segundo segmento es el raquis dorso-lumbar que acerca las manos al suelo; por ello, la flexión es el movimiento más amplio que se produce en la región lumbosacra. Las vértebras T5 a T9 son muy poco móviles. En la última vértebra torácica y primera lumbar se produce un cambio de orientación de las carillas, que pasan a tener una dirección más sagital, limitando las rotaciones axiales. Las vértebras lumbares están caracterizadas por sus destacadas apófisis transversas y espinosas y por la orientación sagital de sus apófisis articulares. Las apófisis articulares limitan considerablemente los movimientos de flexión lateral. La flexión lateral se encuentra cercana a los 30° a cada lado. En esta región se encuentra el centro de gravedad, punto teórico sobre el que actúan las fuerzas

de tracción y presión, que se localiza aproximadamente a la altura de la L2, por lo que sería esta zona la que soportaría un mayor estrés mecánico. Por otra parte, la presencia de lesiones inflamatorias en la medula ósea u osteitis son consideradas como un factor de riesgo para la formación posterior de sindesmofitos (172).

Por otra parte, Sieper y colaboradores (173) propusieron que el daño estructural se desarrollaba en dos procesos consecutivos: en el primero la inflamación causa daño estructural erosivo, el cual va seguido de un segundo paso de reparación y neoformación ósea (Véase figura 5.2).

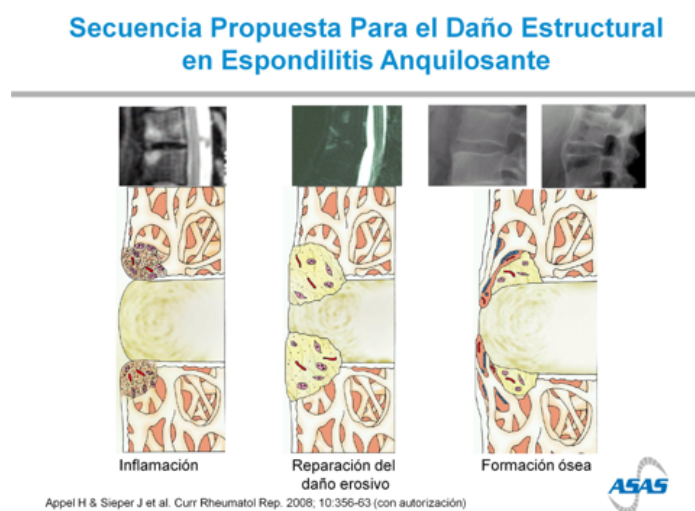


Figura 5.2: Secuencia propuesta para el daño estructural en la EspA

A nivel de la columna, esta inflamación ocasiona la cuadratura vertebral y una erosión de los ángulos superior e inferior del cuerpo vertebral, el llamado signo de Romanus (174); posteriormente aparece una esclerosis reactiva que da lugar a una imagen hiperintensa conocida como “signo de la esquina brillante” (175) (58) (Figura 5.3).



Figura 5.3: Rx lateral de columna lumbar donde se observa el “signo de la esquina brillante”

En trabajos mas recientes (176) (177) se ha evidenciado cómo las erosiones y la esclerosis, objetivadas a nivel de los ángulos vertebrales en radiología simple se asociaban con la aparición posterior de sindesmofitos. (Figura 5.4).



Figura 5.4: Rx lateral de columna lumbar donde se observa un sindesmofito.

Una de las principales citoquinas inflamatorias involucrados en la EspA es el factor de necrosis tumoral ($\text{TNF}\alpha$), esta citoquina favorece la aparición de erosiones óseas mediante la activación de los osteoclastos, estimulando una mayor producción del receptor activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminuyendo la

osteoprotegerina (OTP). El RANKL induce la diferenciación y activación del osteoclasto siendo el principal mediador en la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos; y la OPG es una glicoproteína cuya función principal es estimular la apoptosis de los osteoclastos y bloquear su formación y activación (178). Por otra parte, el TNF α suprime la formación de hueso debido a que es un potente inductor de proteínas como la proteína Dickkopf-1 (DKK-1), la cual inhiben el desarrollo y la función de osteoblasto mediada a través de la vía de las proteínas wingless (WNT) (179). En el hueso, la vía WNT juega un papel esencial en la regulación del recambio óseo, actuando especialmente como mediador de la osteoblastogénesis, por lo que si se inhibe dicha vía se inhibiría la formación de nuevo hueso. En condiciones normales existe un equilibrio entre los sistemas OTP/RANKL y DKK-1/Wnt, pero este balance se ve alterado durante estados inflamatorios.

El uso de anti-TNF podría entonces disminuir la producción de DKK-1, liberando de esta manera a la vía WNT de su inhibición natural y favoreciendo la osteoblastogénesis, lo que sumado al bloqueo de la osteoclastogénesis induce la formación de hueso que se refleja en el crecimiento de osteofitos y en la formación de puentes óseos (180).

Ello parece indicar que el TNF α no está asociado a la neoformación ósea en pacientes con ES_{PA}, por lo que el proceso subyacente a dicha formación ósea patológica aún es desconocido.

Maksymowych y colaboradores (56) estudiaron las lesiones inflamatorias en la RMN, su relación con el tratamiento anti TNF α y la aparición de sindesmofitos. Observaron que no todas las vértebras que mostraban inflamación en RMN desarrollaban sindesmofitos y que algunas que los desarrollaban no tenían alteraciones en la RMN. Además observaron que a pesar de desaparecer la inflamación en la RMN tras el tratamiento, esas vértebras desarrollaban sindesmofitos, identificados en pruebas radiológicas. Según la teoría de los autores, el TNF α se relaciona con determinadas proteínas formadoras de hueso, como las proteínas morfogenéticas óseas, a la vez que estimulan la expresión de moléculas que inhiben la osteoblastogénesis (formación de osteoblastos).

Por lo tanto, en una lesión inflamatoria establecida, el TNF α actuaría como freno a la formación de hueso, al inhibir la osteoblastogénesis, pero cuando desaparece esa

inflamación, ya sea de forma espontánea o en respuesta a la administración de fármacos, se induciría la formación de hueso. Uno de los posibles efectos que justifican el tratamiento con anti- TNF α podría ser la prevención de aparición de nuevas lesiones inflamatorias, en cuyo caso habría que hacer estudios de seguimiento de mayor duración (163). Es posible que el efecto inhibitor de los agentes anti-TNF α sobre la inflamación, observada en la RNM sea sustancial (reducción de alrededor de 80%), aunque la inflamación no estaría totalmente suprimida, permitiendo que un bajo grado de inflamación mantenida proporcionase un estímulo suficiente para la formación de nuevos sindesmofitos. Otra de las posibilidades podría ser que los efectos esqueléticos de TNF α se dan sólo en el hueso trabecular (baja regulación de la formación de hueso y mejora de la resorción ósea) y no en el hueso cortical donde prolifera. En la EA, este descenso de la masa de hueso trabecular conduce a una osteoporosis vertebral con un mayor riesgo de fractura (181).

Varios trabajos que han analizado la respuesta al tratamiento con AINEs han demostrado una disminución en la progresión radiológica (182) (183) en aquellos pacientes que lo tomaban de forma continuada; de hecho, no parecía haber ninguna diferencia en la tasa de progresión entre los pacientes tratados con anti-TNF y pacientes en tratamiento con AINE convencionales, aunque otros estudios no apoyan esta conclusión (184). El efecto inhibitor de los AINE sobre el metabolismo óseo parece estar relacionado con las prostaglandinas, que implicadas en la homeostasis del hueso (185).

Este hecho nos hace plantearnos que para poder retardar o frenar la anquilosis ósea debemos conocer mejor las vías moleculares que regulan la formación de hueso nuevo.

Si el TNF α no es el desencadenante clave para la formación de hueso nuevo en la EspA, serían otros mediadores inflamatorios los que conducen la formación de hueso nuevo y la anquilosis. Una nueva molécula el Secukinumab, Ac monoclonal humano dirigido frente a la IL-17a, ha demostrado eficacia en dos ensayos pivotaes (186) (92) (187) controlados con placebo que incluía a pacientes con EA activos e incluyó pacientes refractarios al tratamiento con anti TNF α , con tasas de respuesta ASAS 20 en semana 16 cercanas al 60 %. Sin embargo, el dato más esperanzador de esta nueva molécula es que el 80% de los pacientes tratados con secukinumab en el estudio MEASURE 1 no

presentaron progresión radiográfica a los 2 años de seguimiento, siendo los cambios en el mSASSS mayores en la pacientes varones que tenían sindesmofitos y niveles de PCR elevados al inicio del tratamiento.

A pesar de los múltiples avances realizados, todavía no está claro si la formación ósea a lo largo de las articulaciones periféricas (osteofitos), en los sitios de inserción de los tendones (entesofitos) y a lo largo de los cuerpos vertebrales (sindesmofitos) siguen vías moleculares similares a la inflamación o no (188) (189) (Veáse figura 5.5).

Neoformación Ósea en EA

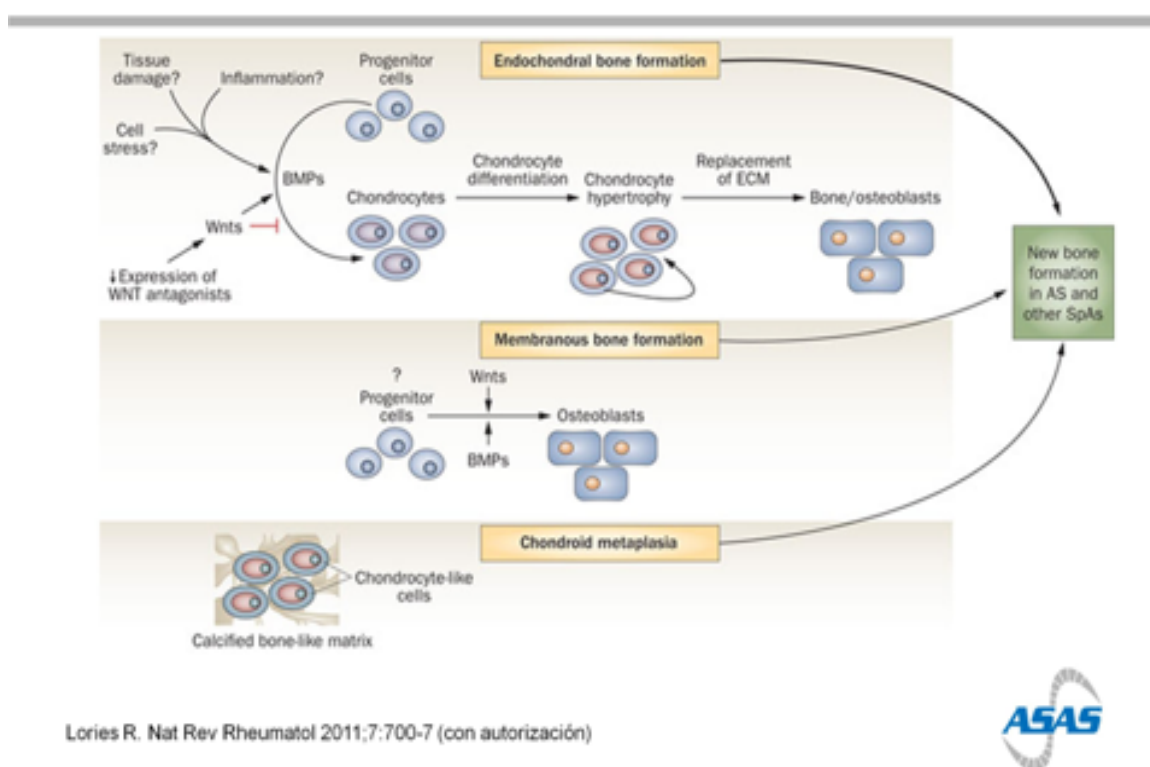


Figura 5.5. Esquema de neoformación ósea propuesto por Loreis y colaboradores (190)

Al parecer, la progresión del daño estructural se produce lentamente, aunque se ha demostrado que la tasa de progresión puede variar considerablemente de unos individuos a otros, de forma tal que algunos pacientes pueden experimentar periodos de cambio estructural muy rápido (73) (133) (191).

La literatura existente en relación con la formación de sindesmofitos es escasa. No es bien conocido si la distribución de sindesmofitos sigue una dirección específica (de caudal a craneal o viceversa), o si el desarrollo de nuevos sindesmofitos o puentes óseos ocurre preferentemente en ciertos sitios de la columna vertebral.

Comúnmente, se cree que la columna cervical suele estar involucrada con posterioridad a la afectación lumbar, aunque las mujeres con EA en algunos casos pueden demostrar enfermedad primero en la columna cervical (192) (193) (194) (195).

Numerosos estudios han demostrado que el daño estructural no es homogéneo a lo largo de toda la columna, ni cada vértebra se afecta de igual forma durante la evolución de la enfermedad.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar la distribución del daño estructural en la columna de pacientes con espondilitis anquilosante, utilizando para ello la valoración individual de cada vértebra según los criterios del índice mSASSS.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal prospectivo. Se incluyeron 103 pacientes con EA elegidos de forma aleatoria del total de los pacientes en seguimiento en la consulta monográfica de Espondiloartropatías de nuestro hospital.

Los pacientes se incluyeron en el estudio tras la firma del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Éticas del Hospital Universitario Reina Sofía.

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 70 años, con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante, definida según los criterios de Nueva York modificados.
- b) Estudio radiográfico simple, constituido por radiografía lateral de columna cervical y de columna lumbosacra, y radiografía de SI.

c) Firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

Los pacientes fueron evaluados utilizando el índice de daño estructural m-SASSS. Se obtuvieron datos clínicos y demográficos al inicio del estudio y se realizaron radiografías convencionales de la columna vertebral en proyección lateral. Se realizaron también imágenes radiográficas de la zona lumbar y cervical y se obtuvieron puntuaciones individuales del nivel de daño estructural en cada vértebra, según la puntuación de Stoke Ankylosing Spondylitis Score Spine modificado (mSASSS). Este método evalúa en una proyección lateral los dos vértices anteriores de cada vértebra de la columna lumbar y cervical, siendo el área explorada la incluida desde el borde inferior de C3 hasta el borde superior de T1 y desde el borde inferior de T12 al superior de S1. Una puntuación de 0 refleja normalidad; 1 refleja erosión, esclerosis o cuadratura; 2 sindesmofito, y 3 puente óseo. La puntuación oscilará entre 0 y 72. (ANEXO 5). Las radiografías se puntuaron por dos expertos independientes y entrenados, ciegos para los datos clínicos y demográficos. Además, se midió el índice metrológico UCOASMI y el índice de actividad ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

Posteriormente se clasificó a los pacientes en función del daño estructural global en dos grupos, considerando aquellos con un menor daño estructural a los que obtuvieron una puntuación mSASSS menor de 5 y aquellos con un mayor daño estructural a los que obtuvieron un mSASSS mayor de 10 puntos. Dado que estábamos interesados determinar la distribución del daño vertebral con respecto a la formación de sindesmofitos a niveles vertebrales individuales, determinamos el porcentaje de individuos con la vértebra poco afectada m-SASSS= 1 (cuadratura, erosión o esclerosis) y el porcentaje de individuos que presentaban un daño estructural más severo, con mSASSS de 2 o 3 puntos (sindesmofito o puente óseo), obteniéndose también la Ratio de Severidad definida como el cociente entre estos dos porcentajes.

3. RESULTADOS

Se incluyeron 103 pacientes en el estudio, con una edad media de 41.9 (\pm 11.1) años, siendo 90 pacientes (87.3%) positivos para HLAB27.

La tabla 5.1 muestra el perfil de dichos pacientes, incluyendo sexo, número, tiempo de evolución medio en años (desviación estándar), valoración del daño estructural (m-SASSS), movilidad (UCOASMI) y actividad clínica (ASDAS).

	103 pacientes	T Evol .	mSASSS	UCOASMI	ASDAS
Hombres	69	14,5 (10,2)	18,9 (19,3)	4,8 (2,0)	2,6 (1,0)
Mujeres	34	14,4 (11,1)	7,1 (3,9)*	4,6 (1,4)	2,7 (1,1)

*Tabla 5.1: T. Evol: Tiempo de evolución; mSASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score modificado; UCOASMI: Índice metrológico de Espondilitis Anquilosante de universidad de Córdoba; ASDAS: : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.
* diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) según *t* de Student.*

La mayoría de los pacientes incluidos en esta cohorte fueron hombres, con un tiempo de evolución similar en ambos sexos. El m-SASSS fue superior en hombres que en mujeres, a igualdad incluso de datos de actividad clínica, lo que sugiere la influencia del sexo en la evolución y la presencia del daño estructural.

La clasificación de os pacientes según el grado de daño estructural mostró que, de forma global, a medida que aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad, la movilidad, determinada por UCOASMI, se redujo, aunque no presentaban un mayor Índice de actividad según ASDAS-PCR (Tabla 5.2)

	N	T. Evol	m-SASSS	UCOASMI	ASDAS-vsg
msasss <= 5	27	9,4 (6,4)	3,4 (1,6)	3,8 (1,3)	2,4 (1,1)
msass > 10	38	19,1 (11,9)	29,3 (19,7)	5,9 (2,1)	2,7 (1,1)
Total	103	14,4 (10,4)	15,0 (16,9)	4,7 (1,8)	2,6 (1,0)

Tabla 5.2: Datos de los pacientes tras su clasificación según el grado del daño estructural presente.

El análisis del daño estructural individual, vertebra por vertebra, permitió identificar la distribución del daño estructural a lo largo de toda la columna, tanto en la zona cervical, como en la dorsal o la lumbar. No obstante, visualizamos que existe una agrupación del daño estructural en las partes centrales de cualquiera de las zonas, siendo las vértebras más afectadas las C5 y L4. A pesar de ello, no fueron éstas mismas las que presentaron un daño estructural más severo, ya que al calcular la ratio de severidad del daño, se observó que eran las vértebras localizadas en las zonas de los extremos las más afectadas (C2-C3 y L1) (figura 5.6).

En la tabla 5.3 aparece el porcentaje de sujetos que tenían afectada dicha vértebra ($m\text{-SASSS} \geq 1$) y el porcentaje con afectación severa ($m\text{-SASSS} \geq 2$). Así, un 35% de los hombres tenían afectación leve de la vértebra C2 y de ellos un 16.6% la tenían afectada de forma severa. En total, un 27% de nuestros pacientes tenían afectada la C2 y un 12% de ellos mostraron sindesmofitos o puentes óseos en ella. La ratio de severidad de dicha vértebra fue de 0.43 (12/27).

El porcentaje medio de pacientes con sindesmofitos y/o los puentes óseos por vertebra fue del 29.6% (± 7.9) en la columna cervical y del 38 % (± 6.2) en la columna lumbar, sin detectarse diferencias significativas ($p = 0.60$).

	Hombres	Mujeres	m-SASSS <5	m-SASSS ≥5 y < 10	m-SASSS >10	Total	Ratio de severidad
C2	35 (16)	12 (3)	0 (0)	13 (3)	61 (29)	27 (12)	0.43
C3	35 (17)	13 (1)	4 (0)	14 (1)	58 (30)	28 (12)	0.42
C4	44 (17)	22 (0)	6 (0)	30 (0)	66 (30)	37 (11)	0.30
C5	52 (20)	32 (1)	6 (0)	45 (1)	75 (36)	46 (14)	0.30
C6	56 (18)	21 (1)	7 (0)	37 (4)	78 (30)	44 (13)	0.29
C7	43 (13)	6 (0)	9 (0)	14 (0)	63 (24)	31 (9)	0.28
T1	28 (12)	6 (0)	0 (0)	5 (0)	50 (21)	20 (8)	0.38
T12	46 (19)	15 (3)	4 (0)	24 (0)	71 (34)	36 (13)	0.37
L1	56 (25)	34 (3)	15 (0)	39 (3)	82 (46)	49 (18)	0.28
L2	60 (22)	43 (1)	28 (0)	41 (1)	87 (39)	54 (15)	0.25
L3	63 (20)	38 (0)	35 (0)	42 (1)	82 (36)	55 (14)	0.25
L4	62 (22)	54 (1)	39 (0)	51 (4)	82 (37)	59 (15)	0.22
L5	46 (14)	41 (1)	15 (0)	34 (0)	76 (26)	45 (10)	0.27
S1	32 (10)	24 (3)	4 (0)	11 (0)	66 (21)	29 (8)	0.27

Tabla 5.3: Distribución de daño estructural vertebral según sexo y grado de afectación radiológico

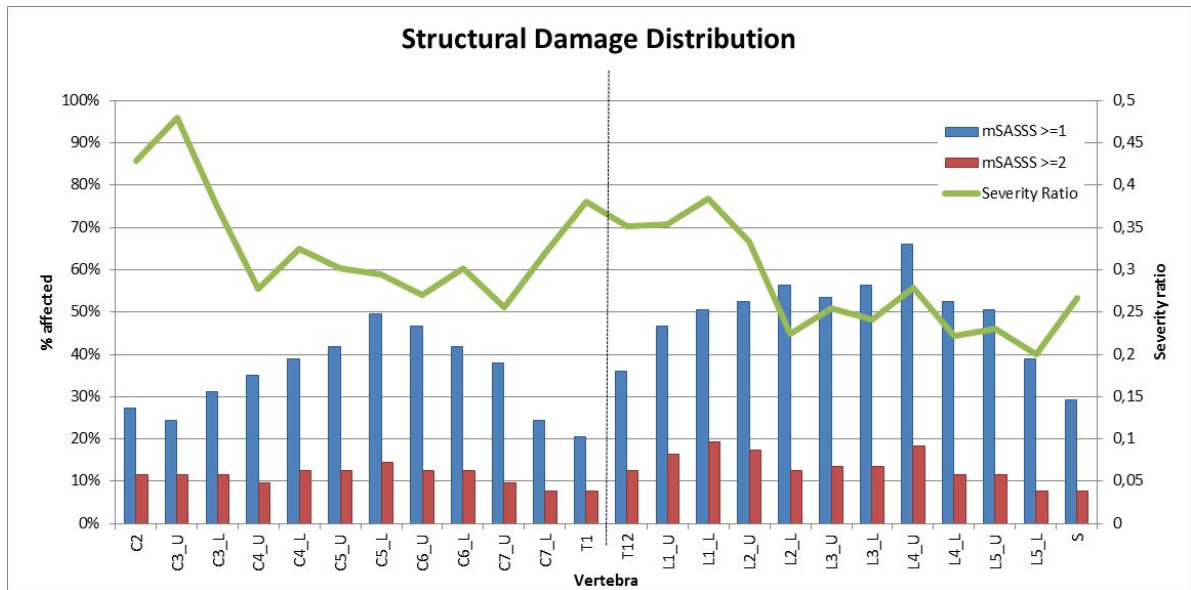


Figura 5.6: Muestra la distribución de daño estructural leve y severo por nivel vertebral al inicio del estudio de todos los pacientes. U: upper/superior. L: lower/inferior.

4. DISCUSIÓN

El presente estudio ha permitido hacer un mapa de las zonas que se van dañando en los pacientes con EA a medida que aumenta el grado de afectación a nivel radiológico. En general, el daño estructural se distribuye por toda la columna, encontrándose más daño estructural, medido por índice m-SASSS, en los varones que en las mujeres, hecho ya conocido. La movilidad, según UCOASMI, fue disminuyendo a medida que se incrementaba el daño estructural a pesar de que no aumentara el grado de actividad clínica según el índice ASDAS, que se mantuvo similar en ambos grupos de pacientes.

Las vértebras más afectadas fueron las pertenecientes a la zona media de la región cervical y lumbar (C5,L4). Si tuviésemos en cuenta la teoría descrita por Haroon y colaboradores (43), en la cual se sugiere que tras un periodo de inflamación (que es fluctuante) se produce una destrucción ósea erosiva, que posteriormente se sustituye por tejido de reparación graso y finalmente promueve osteoproliferación con aparición de sindesmofito y puentes óseos, las vértebras más comúnmente afectadas deberían presentar una mayor presencia de fusión vertebral (puentes óseos). Sin embargo, de acuerdo a la ratio de severidad, no son las vértebras centrales sino las situadas en los extremos las que tienen una mayor severidad de daño.

Según se puede observar en la figura 5.6, en L4_U, casi el 70% de los pacientes mostraron esa vértebra afectada, pero menos de un 20% presentaban desarrollo de sindesmofitos o puentes óseos. En este caso, la ratio de severidad sería inferior a 0.3 (20/70). En el caso de L1_U, esta vértebra se observó afectada en un 50% de los pacientes, y también un 20% aproximadamente presentaban daños severos. En este caso la ratio de severidad sería de 0.4 (20/50).

En los últimos tiempos se ha desarrollado otra teoría en la cual el daño estructural ocurriría en varias etapas: una primera etapa donde tras un estrés biomecánico o la presencia de una infección tendría lugar una reacción inflamatoria aguda y la activación de células mesenquimales progenitoras, que en la mayoría de los casos pasarían desapercibidas, restaurándose la homeostasis. Sin embargo, en circunstancias específicas, los eventos agudos se podrían cronificar, provocando una inflamación más prominente que conduciría a una respuesta reparadora anormal, con daño erosivo potenciado por el efecto osteoclastogénico del TNF.

El papel de los factores biomecánicos que conducen a respuestas de estrés entesítico y microlesiones de la entesis, aún son desconocidos. Asimismo, los factores genéticos que determinarían una mayor susceptibilidad para el desarrollo de anquilosis aún no han sido correctamente identificados. A la vista de los datos observados, sería fácil pensar que existen diferentes vías de regulación de la inflamación y la formación ósea, aunque puedan estar influenciadas entre sí.

Nuestros resultados indican que, es en aquellas vértebras que tienen una menor movilidad donde los puentes óseos aparecen antes, por lo que se podría pensar que el daño estructural y la actividad inflamatoria seguirían vías de activación independientes, ya que no son la primera afectada por un daño precoz inflamatorio aquellas que sufren una mayor anquilosis. Por tanto, además de frenar la inflamación deberíamos detener la formación ósea.

Esto puede reforzar la idea de la necesidad, en este tipo de pacientes, de una mayor actividad física, con ejercicios de flexibilidad adecuados, para retrasar la anquilosis. No obstante, aún son necesarios nuevos estudios para demostrar si la intervención temprana en nuestros pacientes podría mejorar la movilidad y si la terapia farmacológica tendría un efecto sobre la inhibición de la formación ósea, lo que evitaría

la evolución del curso radiográfico o la aparición de daño estructural.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Nuestra tesis ha analizado la relación entre la expresión clínica, valorada mediante la movilidad, el daño estructural y su origen inflamatorio en pacientes con Espondiloartritis axial. En ella hemos alcanzado las siguientes conclusiones:

- 1) La movilidad espinal está influenciada tanto por la actividad de la enfermedad como por el daño estructural, pero también por otros dos factores adicionales que pueden modificarla: la edad y la duración de la enfermedad.
- 2) Existe una importante variabilidad entre observadores en las mediciones de la columna vertebral, utilizando la metrología convencional, que debe ser tomada en cuenta en los estudios de respuesta a tratamiento a corto plazo, con el fin de definir con mayor fiabilidad la mejoría de los pacientes.
- 3) Deben desarrollarse y validarse nuevas herramientas tecnológicas para la evaluación de la movilidad en los pacientes con Espondiloartritis que faciliten la obtención de resultados más fiables que los alcanzados utilizando las medidas convencionales.
- 4) El daño estructural más avanzado (formación de puentes óseos) aparece justamente en aquellas vértebras situadas en los extremos y con menor movilidad que en las zonas más frecuentemente afectadas, como la zona media de la región cervical y lumbar, lo que apoya la teoría de que existen diferentes vías de regulación de la inflamación y la formación ósea, aunque puedan estar influenciadas entre sí.
- 5) Los resultados del presente estudio sugieren que en los pacientes con Espondiloartritis axial debería desarrollarse una intervención terapéutica conjunta que condujese de manera específica a la mejora de la movilidad, la disminución de la actividad inflamatoria y reducción del daño estructural.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127–37.
2. Wollenhaupt J, Zeidler H. Undifferentiated arthritis and reactive arthritis. Vol. 10, *Current opinion in rheumatology*. 1998. p. 306–13.
3. Espinosa EC-E and L. Nonradiographic axial spondyloarthritis. What brings the new concept?. *Clin Rheumatol*. 34(2):195–7.
4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:375–80.
5. Rudwaleit M, Khan M SJ. The challenge of diagnosis and classification in early Ankylosing Spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1000–8.
6. Braun J, Sieper J. Classification, Diagnosis, and Referral of Patients with Axial Spondyloarthritis. Vol. 38, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012. p. 477–85.
7. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol*. 2014;53(4):650–7.
8. Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(3):551–79.
9. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22(5):319–34.
10. Benegas M, Munoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2315–20.
11. Collantes E, Císal A ME. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartritis: estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reum*. 1994;21:426–9.
12. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):58–67.
13. Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis-data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology*. 2009;48(4):404–9.
14. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):911–5.
15. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MÁ, et al. Early spondyloarthritis: Results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):498–503.
16. van der Linden S, Valkenburg H a, Cats a. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
17. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85–9.
18. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218–27.
19. Collantes-Estevez E, Císal Del Mazo A, Munoz-Gomariz E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a spanish multicenter study. *J Rheumatol*. 1995;22(2):246–51.
20. Moll JMH, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A

- statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(4):354–63.
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2(May):ii1-44.
22. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61–6.
23. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25–31.
24. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770–6.
25. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83.
26. van den Berg R, van der Heijde DMFM. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria: a guide for practicing physicians. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120(11):452–7.
27. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784–8.
28. Sepriano A, Landewé R, van der Heijde D, Sieper J, Akkoc N, Brandt J, et al. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;annrheumdis-2015-208730.
29. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. Vol. 108, *Immunology Letters.* 2007. p. 27–33.
30. O’Rielly DD, Uddin M, Rahman P. Ankylosing spondylitis: beyond genome-wide association studies. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):337–45.
31. Reeves E, Elliott T, James E, Edwards CJ. ERAP1 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Immunol Res.* 2014;60(2–3):257–69.
32. Tsui FWL, Haroon N, Reveille JD, Rahman P, Chiu B, Tsui HW, et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):733–6.
33. Chen C, Zhang X, Wang Y. ANTXR2 and IL-1R2 polymorphisms are not associated with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):15–9.
34. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):319–25.
35. Ciccio F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):89–96.
36. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2m: An

- animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63(5):1099–112.
37. Ciccia F, Ferrante A, Triolo G. Intestinal dysbiosis and innate immune responses in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):352–8.
38. Costello M-E, Elewaut D, Kenna TJ, Brown and M a. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:214.
39. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: Description of the first national registry (REGISPONSER) - Extended report. *Rheumatology*. 2007;46(8):1309–15.
40. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237(24):2613–4.
41. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):569–78.
42. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11(4):244–50.
43. Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):765–77.
44. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437–45.
45. Lories RJU, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221.
46. Rostom S, Dougados M, Gossec L. New tools for diagnosing spondyloarthropathy. Vol. 77, *Joint Bone Spine*. 2010. p. 108–14.
47. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):272–7.
48. Zochling J, Baraliakos X, Hermann K-G, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):346–52.
49. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Bennett AN. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):381–7.
50. Maksymowych WP. Imaging in Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Inflammatory and Structural Changes. Vol. 42, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016. p. 645–62.
51. Baraliakos X, Landewé R, Hermann K-G, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):730–4.
52. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520–7.
53. Lambert RGW, Bakker P a C, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;1–6.
54. Maksymowych WP, Crowther SM, Dhillon SS, Conner-Spady B, Lambert RGW. Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*.

- 2010;62(1):4–10.
55. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM a, Bennett a N, Green MJ, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1721–7.
56. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93–102.
57. Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RGW, Østergaard M, Maksymowych WP. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1349–54.
58. Chiowchanwisawakit P, Lambert RGW, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2215–25.
59. Sudol-Szopinska I, Wlodkowska-Korytkowska M, Kwiatkowska B. Spectrum of Inflammatory Changes in the SIJs on Radiographs and MR Images in Patients with Suspected Axial Spondyloarthritis. *Polish J Radiol*. 2016;125–33.
60. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: A cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):523–33.
61. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286–91.
62. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. *Value Heal*. 2008;11(3):408–15.
63. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:18–24.
64. Fernández-Espartero C, de Miguel E, Loza E, Tomero E, Gobbo M, Descalzo M a, et al. Validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann Rheum Dis*. 2013;(1):1350–5.
65. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47–53.
66. Calin A, Garrett S, Whitelock H, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281–5.
67. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 1(November):S47-58.

68. Fernández De Las Peñas DC, Alonso Blanco C, Del Amo Pérez A, Miangolarra Page JC. Relación entre movilidad, funcionalidad y calidad de vida en pacientes con espondilitis anquilosante. *Fisioterapia*. 2006;28(3):143–51.
69. Zhao LK, Liao ZT, Li CH, Li TW, Wu J, Lin Q, et al. Evaluation of quality of life using ASQoL questionnaire in patients with ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Rheumatol Int*. 2007;27(7):605–11.
70. Rivera Navarro J, Fernández de las Peñas C, Alonso Blanco C, Miangolarra Page JC. Repercusiones en la calidad de vida en pacientes con espondilitis anquilosante mediante tratamiento fisioterápico. *Fisioterapia*. 2005;27(3):138–45.
71. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol*. 1996;35(1):66–71.
72. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Braun J. The ASAS health index (ASAS HI) - A new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S105–8.
73. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann K-G a, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. Vol. 69, *Annals of the rheumatic diseases*. 2010. p. 1465–70.
74. Collantes E, Luis J, Sueiro F, García-vicuña R, Gratacós J. Documento de Consenso Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis , incluida la artritis psoriásica. 2007;60–70.
75. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: Reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology*. 2004;43(6):750–7.
76. Castro MP, Stebbings SM, Milosavljevic S, Bussey MD. Criterion-concurrent validity of spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: A systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2015;42(2):243–51.
77. Martindale JH, Sutton CJ, Goodacre L. An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1627–31.
78. Boonen A, Van Der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. Vol. 33, *Journal of Rheumatology*. 2006. p. 4–11.
79. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):483–7.
80. Rkain H, Allali F, Bentalha A, Lazrak N, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Socioeconomic impact of ankylosing spondylitis in Morocco. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2081–8.
81. Castillo-Ortiz JD, Ramiro S, Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Work Outcome in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results From a 12-Year Followup of an International Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(4):544–52.
82. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa T-P, Geusens P, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: Results from a large primary care-based nested casecontrol study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1839–42.
83. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20–6.

84. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2015;annrheumdis-2015-208174.
85. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Vol. 20, *Reumatologia (Bulgaria)*. 2012. p. 5–16.
86. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905–8.
87. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis Publ Online First*.
88. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane database Syst Rev*. 2015;7:CD010952.
89. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewe RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane database Syst Rev*. 2015;7(1):CD010952.
90. LaSalle SP, Deodhar AA. Appropriate management of axial spondyloarthritis. Vol. 9, *Current Rheumatology Reports*. 2007. p. 375–82.
91. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):282–95.
92. Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Baeten DL, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve patients and patients previously exposed to anti-TNF therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (MEASURE 2) in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:272.
93. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16–22.
94. Nghiem FT, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(2):203–7.
95. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):411–27.
96. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Vol. 32, *Journal of Rheumatology*. 2005. p. 1899–906.
97. Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 1993;6(3):117–25.
98. Hidding A, van der Linden S, Gielen X, de Witte L, Dijkmans B, Moolenburgh D. Continuation of group physical therapy is necessary in ankylosing spondylitis: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 1994;7(2):90–6.
99. Hidding A, Van der Linden S, De Witte LP. Cost-effectiveness of group physical therapy in ankylosing spondylitis patients in The Netherlands [Dutch]. *Ned*

- Tijdschr Geneesk. 1997;141(44):2118–22.
100. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil.* 2003;17(6):631–6.
101. Lim HJ, Moon YI, Lee MS. Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2005;25(3):225–9.
102. Hicks GE, Fritz JM, Delitto A, McGill SM. Preliminary development of a clinical prediction rule for determining which patients with low back pain will respond to a stabilization exercise program. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(9):1753–62.
103. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–8.
104. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann K-G a, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1465–70.
105. Viitanen J V., Heikkilä S, Kokko ML, Kautiainen H. Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: A compact set for follow-up and trials? *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):131–7.
106. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442–52.
107. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):766–71.
108. Viitanen J V, Kokko ML, Lehtinen K, Suni J, Kautiainen H. Correlation between Mobility Restrictions and Radiologic Changes in Ankylosing-Spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20:492–6.
109. Ramiro S, Landewé RBM, Van Der Heijde D, Stolwijk C, Dougados M, Van Den Bosch F, et al. Hierarchy of impairment of spinal mobility measures in ankylosing spondylitis: Twelve-year data. *Arthritis Care Res.* 2015;67(11):1571–7.
110. Zarco P. C??mo evaluar a los pacientes con espondilitis en la pr??ctica cl??nica diaria. *Reumatol Clin.* 2005;1(SUPPL. 5).
111. P. S. The lumbar vertebral column and backache. *Munch Med Wschr.* 1937;84:336.
112. Macrae IF W V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis.* 1969;28((6)):584.
113. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694–8.
114. van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):489–93.
115. Castro MP, Stebbings SM, Milosavljevic S, Bussey MD. Construct validity of clinical spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1777–87.
116. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, Conner-Spady B, Jauregui E, Chung C, et al. Development and validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis Care Res.* 2006;55(4):575–82.
117. Chilton-Mitchell L, Martindale J, Hart A, Goodacre L. Normative values for the bath ankylosing spondylitis metrology index in a UK population. *Rheumatol*

- (United Kingdom). 2013;52(11):2086–90.
118. Davis JC, Gladman DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: Application of the OMERACT filter. Vol. 34, Journal of Rheumatology. 2007. p. 666–70.
119. Madsen OR, Hansen LB, Rytter A, Suetta C, Egsmose C. The Bath metrology index as assessed by a trained and an untrained rater in patients with spondylarthropathy: A study of intra- and inter-rater agreements. Clin Rheumatol. 2009;28(1):35–40.
120. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136–46.
121. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004;63:1438–44.
122. Churchill AJG, Halligan PW, Wade DT. RIVCAM: A simple video-based kinematic analysis for clinical disorders of gait. Comput Methods Programs Biomed. 2002;69(3):197–209.
123. Post RB, Leferink VJM. Spinal mobility: Sagittal range of motion measured with the SpinalMouse, a new non-invasive device. Arch Orthop Trauma Surg. 2004;124(3):187–92.
124. Robinson ME, O'Connor PD, Shirley FR, MacMillan M. Intrasubject Reliability of Spinal Range of Motion and Velocity Determined by Video Motion Analysis. Phys Ther. 1993;73(9):626–31.
125. Jordan K, Haywood KL, Dziedzic K, Garratt AM, Jones PW, Bie NO, et al. Assessment of the 3-dimensional fastrak measurement system in measuring range of motion in ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2004;31(11):2207–15.
126. Troke M, Moore AP, Maillardet FJ, Cheek E. A normative database of lumbar spine ranges of motion. Man Ther. 2005;10(3):198–206.
127. Mannion a F, Klein GN, Dvorak J, Lanz C. Range of global motion of the cervical spine: intraindividual reliability and the influence of measurement device. Eur Spine J. 2000;9(5):379–85.
128. Bot SDM, Caspers M, Van Royen BJ, Toussaint HM, Kingma I. Biomechanical analysis of posture in patients with spinal kyphosis due to ankylosing spondylitis: A pilot study. Rheumatology. 1999;38(5):441–3.
129. Garrido-Castro JL, Calvo-Gutiérrez J, Font-Ugalde P, Collantes-Estevez E. Relation between lumbar and cervical affectation grade in patients with ankylosing spondylitis according to mobility and structural damage. Ann Rheum Dis. 2014;73.
130. Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiottis R, Galisteo AM, Collantes-Estevez E, Gonzalez-Navas C. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. Man Ther. 2012;17(5):422–6.
131. Garrido-Castro JL, Escudero A, Medina-Carnicer R, Galisteo AM, Gonzalez-Navas C, Carmona L, et al. Validation of a new objective index to measure spinal mobility: The University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). Rheumatol Int. 2014;34(3):401–6.
132. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. Ann Rheum Dis. 2005;64(1):127–9.
133. Brophy S, MacKay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of

- ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. Vol. 29, *Journal of Rheumatology*. 2002. p. 1236–43.
134. Baraliakos X, Listing J, Von Der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis - Evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*. 2009;36(5):997–1002.
135. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):518–23.
136. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: Use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Revmatologija*. 1996;35(4):373–6.
137. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, Van Der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2622–32.
138. Wendling D, Toussiot E, Streit G, Prati C. Imaging study scores for ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):655–60.
139. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino M a., et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327–39.
140. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):423–32.
141. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1991;30(5):330–5.
142. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: The correlation between a new metrology score and radiology. *Rheumatology*. 1995;34(8):767–70.
143. Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. A radiological, clinical and laboratory assessment. *Clin Rheumatol*. 1991;10(1):43–8.
144. Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2263–70.
145. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2866–72.
146. Calvo-Gutierrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J, Gonzalez-Navas C, Ugalde PF, Carmona L, et al. Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation? *Arthritis Care Res*. 2015;67(1):74–9.
147. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. Vol. 21, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2007. p. 699–712.
148. Auleley G-R, Benbouazza K, Spoorenberg A, Collantes E, Hajjaj-Hassouni N, van der Heijde D, et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(6):582–7.

149. Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;327(8476):307–10.
150. Calvo-Gutiérrez J, Garrido-Castro JL, González-Navas C, Castro-Villegas MC, Ortega-Castro R, López-Medina C, et al. Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;4–9.
151. Tzelepis GE, Kalliakosta G, Tzioufas A G, Sfikakis PP, Mandros C, Boki K a, et al. Thoracoabdominal motion in ankylosing spondylitis: association with standardised clinical measures and response to therapy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):966–71.
152. Van Der Heijde D, Deodhar A, Inman RD, Braun J, Hsu B, MacK M. Comparison of three methods for calculating the bath ankylosing spondylitis metrology index in a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Care Res*. 2012;64(12):1919–22.
153. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):340–5.
154. Jauregui E, Conner-Spady B, Russell AS, Maksymowych WP. Clinimetric evaluation of the bath ankylosing spondylitis metrology index in a controlled trial of pamidronate therapy. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2422–8.
155. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the mobility study. *Ann Rheum Dis*. 2014;1218–24.
156. Lories RJU, Schett G. Pathophysiology of New Bone Formation and Ankylosis in Spondyloarthritis. Vol. 38, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012. p. 555–67.
157. Lories RJ, Baeten DLP. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 (Suppl.:S10–4.
158. N. H, R.D. I, T.J. L, M.H. W, M. L, M.H. R, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Vol. 65, *Arthritis and Rheumatism*. 2013. p. 2645–54.
159. Heijde V Der, Landew R, Baraliakos X, Houben H, Tubergen A Van, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3063–70.
160. Van Der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1324–31.
161. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R127.
162. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i97-103.
163. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;1–6.
164. Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiottis R, Galisteo AM, Collantes-Estevez E, Gonzalez-Navas C. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. *Man Ther*. 2012;17(5):422–6.

165. McGregor AH, McCarthy ID, Hughes SP. Motion characteristics of the lumbar spine in the normal population. Vol. 20, Spine (Phila Pa 1976). 1995. p. 2421–8.
166. Van Herp G, Rowe P, Salter P, Paul JP. Three-dimensional lumbar spinal kinematics: a study of range of movement in 100 healthy subjects aged 20 to 60+ years. Rheumatology (Oxford). 2000;39(12):1337–40.
167. Wanders a, Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? Ann Rheum Dis. 2005;64(7):988–94.
168. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379–90.
169. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. 1998;352(9134):1137–40.
170. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1983;26(2):186–90.
171. Lories RJU, Derese I, De Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2007;56(2):489–97.
172. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):222.
173. Sieper J. Can structural damage be prevented in ankylosing spondylitis? Curr Opin Rheumatol. 2009;21(4):335–9.
174. Bennett a N, Rehman a, Hensor EM a, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2010;69:891–4.
175. Ramiro S, Van Tubergen A, Van Der Heijde D, Stolwijk C, Bookelman G, Dougados M, et al. Brief report: Erosions and sclerosis on radiographs precede the subsequent development of syndesmophytes at the same site: A twelve-year prospective followup of patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(10):2773–9.
176. Vallés Arvonon A, Tejera Segura B, Pérez Andrés R. Los ??fitos?? de la columna. Vol. 11, Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia. 2010. p. 43–8.
177. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(4):326–32.
178. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. JAMA. 2004;292(4):490–5.
179. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David J-P, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):592–7.
180. Wendling D, Claudepierre P. New bone formation in axial spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2013;80(5):454–8.
181. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Inhibition of osteoclasts does not prevent joint ankylosis in a mouse model of spondyloarthritis. Rheumatology. 2008;47(5):605–8.
182. Wanders A, Heijde D Van Der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1756–65.
183. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et

- al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
184. Lunzer R. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: Results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). Vol. 23, *Journal fur Mineralstoffwechsel*. 2016. p. 110.
185. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1571–9.
186. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(5):711–22.
187. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534–48.
188. Lories RJU, Schett G, Dougados M, Baeten D, Machado P, Landewe R, et al. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):555–67.
189. Lories RJU, De Vlam K, Luyten FP. Are current available therapies disease-modifying in spondyloarthritis? Vol. 24, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2010. p. 625–35.
190. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(12):700–7.
191. Baraliakos X, Listing J, Von Der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: Differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):383–7.
192. Tubergen A Van, Mielants H, Landewe R. Original article Are syndesmophytes most prevalent in the lumbar or in the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis and do they develop in a specific. 2012;(February):1432–9.
193. El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):94–8.
194. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: Differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):121–7.
195. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol*. 1990;17(12):1649–52.

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **AIJ:** artritis idiopática juvenil
- **AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **Anti-TNF :** Anti-Factor de Necrosis Tumoral alfa.
- **AP:** Anteroposterior.
- **Aps:** Artritis psoriasica
- **AR:** Artritis Reumatoide
- **ARe:** Artritis reactiva
- **ASAS:** Assessment of SpondyloArthritis international Society
- **ASAS-HI:** ASAS Health Index
- **ASDAS:** Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
- **AsQoL:** Ankylosing Spondylitis Quality of Life.
- **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index.
- **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index.
- **BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.
- **BASMI2:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (cada variable se puntúa entre 0 y 2).
- **BASMI10:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (cada variable se puntúa entre 0 y 10).
- **BASRI:** Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.
- **BASRI-Spine:** Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (valoración única de la columna y sacroiliacas).
- **BASRI-Hip:** Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (valoración única de las

caderas).

- **BASRI-total:** Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (valoración total sumando la columna, sacroiliacas y las caderas).
- **C1:** Primera vértebra cervical.
- **C2:** Segunda vértebra cervical.
- **C7:** Séptima vértebra cervical.
- **CCI:** Coeficiente de correlación intraclase
- **cm:** centímetros.
- **D1:** Primera vértebra dorsal
- **D12:** Duodécima vértebra dorsal.
- **DDS:** Distancia dedo-suelo.
- **DIM:** Distancia intermaleolar.
- **DKK-1:** proteína Dickkopf-1 (DKK-1),
- **DLC:** dolor lumbar crónico
- **DTP:** Distancia trago-pared.
- **EA:** Espondilitis Anquilosante
- **EDASMI :** Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index
- **EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal
- **EspA:** Espondiloartritis
- **EspAax:** Espondiloartritis axial
- **EspAax-nr:** Espondiloartritis axial no radiográfica
- **EULAR:** European League against Rheumatism
- **HAQ-AS:** Health Assessment Questionnaire- Ankylosing Spondylitis.

- **IC:** intervalo de confianza.
- **IL-17:** interleucina 17
- **IL-22:** interleucina 22
- **IL-23:** Interleucina 23
- **ILC3:** células linfoides innatas tipo 3
- **L5:** quinta vértebra lumbar.
- **m- SASSS:** modified- Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
- **n:** número de pacientes/pacientes.
- **ns:** no significación estadística.
- **OMERACT:** Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials. OR: Odds Ratio.
- **OTP:** osteoprotegerina
- **p:** significación estadística
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **i:** Índice de correlación de Pearson.
- **RANKL:** receptor activador del factor nuclear kB ligando
- **rs:** Índice de correlación de Spearman
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
- **RX:** Radiografía simple
- **SI:** Sacroiliacas
- **S1:** Primera vértebra sacra.
- **SASSS:** Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.
- **SD:** Desviación típica.
- **SDD:** diferencias mínimas detectables

- **SF-36:** Short Form-36.
- **TAC:** Tomografía axial computarizada
- **UCOASMI:** Índice metrológico de Espondilitis Anquilosante de universidad de Córdoba
- **VPP: Valor predictivo positivo**
- **vs:** versus.
- **WNT:** vía de las proteínas wingless

ANEXOS

ANEXO 1: Cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

1 ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

ausente muy intensa

2 ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

ausente muy intensa

3 ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

ausente muy intensa

4 ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

ausente muy intensa

5 ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

ausente muy intensa

6 ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0 1 2 horas o más

ANEXO 2: Cuestionario BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index)

1 Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

2 Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

3 Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

4 Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

5 Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

6 Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

7 Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

8 Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

9 Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

10 Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

ANEXO 3: cuestionario de calidad de vida ASQUOL

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2. A veces tengo ganas de llorar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3. Tengo dificultad para vestirme	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
5. Me es imposible dormir	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7. Siempre me siento cansado/a	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
9. Tengo dolor insoportable	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
11. Soy incapaz de realizar tareas en casa	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
12. Me canso fácilmente	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
13. Con frecuencia me siento frustrado/a	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
14. El dolor siempre está ahí	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
15. Me siento un/a perdedor/a	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
17. Mi enfermedad me baja la moral	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

ANEXO 4: ASAS HI (Health Index):

1. El dolor algunas veces interrumpe mis actividades normales.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

2. Me es difícil estar de pie por mucho tiempo.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

3. He tenido problemas al caminar.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

4. He tenido problemas para usar los servicios del baño.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

5. Con frecuencia me siento cansado.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

6. Estoy poco motivado de hacer algo que requiera esfuerzo físico.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

7. He perdido el interés para tener relaciones sexuales.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

☐ No aplicable, no deseo responder

8. He tenido dificultad para usar los pedales en mi carro.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo
- ☐ No aplicable, no puedo / no conduzco

9. Me es difícil hacer contacto con las personas.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo

10. No soy capaz de caminar al aire libre en terreno plano.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo

11. Me resulta difícil concentrarme.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo

12. Tengo limitaciones para viajar debido a mi movilidad.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo

13. Frecuentemente me siento frustrado.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo

14. Me resulta difícil lavar mi cabello.

- ☐ De acuerdo
- ☐ No estoy de acuerdo

15. He tenido problemas económicos debido a mi enfermedad reumática.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

16. Duermo muy mal por la noche.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

17. No puedo superar mis dificultades.

☐ De acuerdo

☐ No estoy de acuerdo

ANEXO 5: Índice m-SASSS (Modified Stoke Ankylosing Spoylitis Spinal Score)

m-SASSS

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score,
a composite index characterizing radiologic changes
in the spine of patients with ankylosing spondylitis



Name: _____

Date: _____

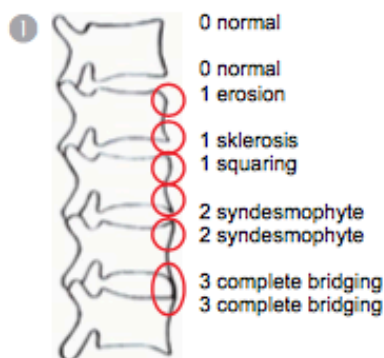
In lateral X-rays of the cervical and lumbar spine the anterior corners of the 24 sites from the lower border of the 2nd cervical vertebra to the upper border of the 1st thoracic vertebra and from the lower border of the 12th thoracic vertebra to the upper border of the sacrum are assessed according to the examples of ① and ②.

Mark assessments in the corresponding fields of ③.

Count marks in each column and enter counts at ④. Sum of the four counts must be 24.

Enter the 1-fold, 2-fold, or 3-fold of sum values, respectively, at ⑤.

The resulting total sum is the m-SASSS.



Source: Creemers M C, Franssen M J, van 't Hof M A, Gribnau F W, van de Putte L B, van Riel P L
Ann Rheum Dis 2005;64:127-129



Source: Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J
Ann Rheum Dis 2005;64:1462-1466

③

	0	1	2	3
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
T1				

T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S				

④

.....	x 0 =	0
.....	x 1 =	
.....	x 2 =	
.....	x 3 =	

Check: sum must be 24

⑤

total = m-SASSS =

Ankylosing Spondylitis International Federation

World-wide network of societies of patients suffering from ankylosing spondylitis or related diseases

www.spondylitis-international.org

PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS

PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS

De los trabajos conducentes a esta tesis doctoral se han derivado dos artículos y varias comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

A) Revistas indexadas en el Journal Citation Report:

1. Título: Is Spinal Mobility in Patients With Spondylitis Determined By Age, Structural Damage, and Inflammation?
Autores: Jerusalem Calvo-Gutiérrez, Juan L. Garrido-Castro, Jesús Gil-Cabezas, Cristina González-Navas, Pilar Font Ugalde, Loreto Carmona y Eduardo Collantes-Estevez
Revista: Arthritis Care & Research Vol. 67, No. 1, January 2015, pp 74–79 DOI 10.1002/acr.22400 © 2015, American College of Rheumatology Indicios de calidad: Año de publicación 2015 Factor de impacto: 3,229 Año de aceptación 2014 Factor de Impacto: 4,713 Q1
Citado por: <ul style="list-style-type: none"> • Comparison of MRI defined back muscles volume between patients with ankylosing spondylitis and control patients with chronic back pain: age and spinopelvic alignment matched study, Doo Hee Bok, Jihye Kim, Tae-Hwan Kim, <i>European Spine Journal</i>, 2016 • Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis J. Calvo-Gutiérrez, J. L. Garrido-Castro, C. González-Navas, M. C. Castro-Villegas, R. Ortega-Castro, C. López-Medina, P. Font-Ugalde, A. Escudero-Contreras, E. Collantes-Estévez, <i>BMC Musculoskeletal Disorders</i>, 2016, 17, 1 • Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts. Nigil Haroon. <i>Clinical Rheumatology</i>, 2015, 34, 6, 1003

2.Título: Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis
Autores: Jerusalem Calvo Gutiérrez, Juan L. Garrido Castro, Cristina González Navas, M. C. Castro-Villegas, Rafaela Ortega-Castro, Clementina López Medina, Pilar Font Ugalde, Alejandro Escudero Contreras y Eduardo Collantes Estévez
Revista: BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:382. DOI 10.1186/s12891-016-1242-1
Indicios de calidad: Factor de impacto: 2,11 Q3

B) Comunicaciones en congresos Internacionales:

1.Título: Relation between lumbar and cervical affectation grade in patients with ankylosing spondylitis according to mobility and structural damage
Autor: J. L. Garrido-Castro, J. Gil-Cabezas, J. Calvo, C. Gonzalez-Navas, P. Font-Ugalde, E. Collantes. Motion Analysis Laboratory, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC); Rheumatology Service, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain
Revista: Ann Rheum. Dis. 2014;73 (Suppl2): 208-209
Aceptada como Comunicación Poster en el Congreso Europeo de Reumatología; EULAR 2014, celebrado en Paris en 2014

2.Titulo. Structural damage distribution at vertebral level in patients with axial spondyloarthritis
Autores: Calvo-Gutiérrez ; J.L. Garrido-Castro, C. González-Navas, M.C. Castro-Villegas, C. López-Medina, P. R. Ortega-Castro Font-Ugalde, E. Collantes- Estévez Motion Analysis Laboratory, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC); Rheumatology Service, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain
Revista: <i>Ann Rheum Dis</i> 2015; 74:503-504
Aceptado como Poster en el congreso EULAR de 2015, celebrado en Roma

3. Título. Analysis of the characteristics of patients with chronic back pain referred from primary care to a rheumatology service
Autores: E. C. Lopez-Medina, J. Calvo-Gutiérrez ; J.L. Garrido-Castro, C. González-Navas, M.C. Castro-Villegas, C. López-Medina, P. R. Ortega-Castro Font-Ugalde, E. Collantes- Estévez Motion Analysis Laboratory, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC); Rheumatology Service, Reina Sofia University Hospital, Córdoba, Spain
Revista: Ann. Rheum. Dis. 2015;74:498-499
Aceptado como Poster en el congreso EULAR de 2015, celebrado en Roma

4. Título. Relation between lumbar and cervical affection grade in patients with ankylosing spondylitis according to mobility and structural damage
Autores: J.L. Garrido-Castro, J. Gil-Cabezas, J. Calvo-Gutierrez, C. González-Navas, P. Font-Ugalde, E. Collantes- Estévez Motion Analysis Laboratory, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC); Rheumatology Service, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain.
Revista: Ann Rheum Dis 2014;73:208-209
Aceptado como Poster en el congreso EULAR de 2015, celebrado en Roma

5. Título. Relation between chronic low back pain and MRI of sacroiliac joints
Autores J. Calvo-Gutiérrez , P. Font-Ugalde, M.C Castro-Villegas, A. Escudero-Contreras, E. Collantes- Estévez Rheumatology Service, Reina Sofia University Hospital, Córdoba, Spain
Revista: Ann Rheum Dis 2012;71 (Suppl3): 689
Aceptado como Poster en el congreso EULAR de 2012, celebrado en Berlín

C) Comunicaciones en congresos nacionales

1 .Título: Distribución a nivel vertebral del daño estructural en pacientes con espondiloartritis axial.
Autores: : J. Calvo-Gutiérrez ; J.L. Garrido-Castro, C. González-Navas, M.C. Castro-Villegas, C. López-Medina, P. R. Ortega-Castro Font-Ugalde, E. Collantes-Estévez. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Revista: Publicado Abstract en Reumatol Clin 2015;11 Supl :1-24 - Vol. 11 pag
Aceptado como comunicación oral en el 41º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología, celebrado en Sevilla del 19 al 23 de Mayo 2015.

2. Título: Análisis del grado de afectación lumbar y cervical en pacientes con espondilitis anquilosante desde el punto de vista metrológico y del daño estructural.
Autores J.L. Garrido-Castro , J. Gil-Cabezas , C. González-Navas , R. Medina-Carnicer , A.M. Galisteo , P. Font, J. Calvo y E. Collantes Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Revista: Publicado como abstract en : Reumatología Clínica. 2014;10 (Espec Cong):44-45 .
Aceptado como comunicación Poster en 40º Congreso nacional de Reumatología, celebrado en mayo de 2014 en A Coruña.

3. Evaluación del uso de un sensor inercial para medir el rango de movimiento cervical en pacientes con espondiloartritis axial.
<u>Autores:</u> J.L. Garrido Castro, C. González Navas, J. Castro Jiménez, P. Font Ugalde, J. Calvo Gutiérrez, R. Ortega Castro2, C. López Medina y E. Collantes Estévez.

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. 2Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
<u>Revista</u> : Publicado Abstract en : Reumatol Clin. 2016;12 pag 14
Aceptado como comunicación oral en 42º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología, celebrado en Barcelona del 19 al 23 de Mayo 2016.

4.Título: Asociación entre la calidad de vida relacionada con la salud y otros indicadores en pacientes con espondiloartritis axial.
Autores J.L. Garrido Castro, C. González Navas, J. Castro Jiménez, P. Font Ugalde, J. Calvo Gutiérrez, R. Ortega Castro,C. López Medina y E. Collantes Estévez. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Revista: Publicado Abstract en : Reumatología Clínica. 2016; 12 pag. 86
Aceptado como comunicación poster en 42º Congreso nacional de Reumatología, celebrado en Barcelona del 19 al 23 de mayo de 2016.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis

J. Calvo-Gutiérrez*, J. L. Garrido-Castro, C. González-Navas, M. C. Castro-Villegas, R. Ortega-Castro, C. López-Medina, P. Font-Ugalde, A. Escudero-Contreras and E. Collantes-Estévez

Abstract

Background: Several measurements are often used in daily clinical practice in the assessment of Ankylosing Spondylitis (AS) patients. The Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) recommend in its core set: chest expansion modified Schöber test, Occiput to wall distance, lateral lumbar flexion, cervical rotation and The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). BASMI also includes five measurements, some of them recommended by ASAS. Three versions of BASMI have been published with different scales and intervals for each component of the index. Though studies about reliability of these measurements are needed. The aim of this study was to analyze inter-rater reliability of recommended spinal mobility measures in AS.

Methods: We examined reproducibility of spinal mobility measurements on 33 AS patients performed by two experienced rheumatologists in the same day. Descriptive statistics, Intraclass Correlation Coefficients (ICC), and Smallest Detectable Difference (SDD) using the Bland-Altman criteria were obtained for all the measurements.

Results: Chest expansion showed the lowest value of ICC (0.66) and occiput-wall the highest (0.97). SDD was 2.43 units for BASMI₂ and 1.27 units for BASMI₁₀.

Conclusions: Reliability according to ICC was moderate to high in all measurements. BASMI₁₀, instead BASMI₂, must be used: measurements used to calculate are the same but there is better reliability. Inter-rater variation, expressed as SDD, must be taken in account: smaller improvements do not demonstrate the efficacy of treatment because they can be due to experimental error and not to the treatment itself.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Reliability, Reproducibility, Smallest detectable difference, BASMI

Abbreviations: AS, Ankylosing spondylitis; ASAS, Assessment of Spondylo Arthritis International Society; BASMI, Bath ankylosing spondylitis metrology index; CV, Coefficient of variation; ICC, Intraclass correlation coefficient; OMERACT, Outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials; SDD, Small detectable difference; SpA, Spondyloarthropaties

Background

Ankylosing Spondylitis (AS) is a subtype of Spondyloarthropaties (SpA), which affects mainly the spine. Spinal mobility impairment in AS patients is caused both by inflammation and structural damage of the spine [1, 2]. Assessment of the reduction in spinal mobility is fundamental to evaluate disease stage and disease evolution in the patients [3]. Several studies showed that the evolution of the disease is highly correlated with the reduction

in spinal mobility [4, 5]. Several measurements were defined to assess spinal mobility in AS, among them due to their greater acceptance are those recommended by ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) group its comprise different spinal mobility measures in a core set [6]: chest expansion, modified Schöber test, occiput to wall distance, lateral lumbar flexion or BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

BASMI was defined in 1994 by Jenkinson et al. [7] and includes five measurements: cervical rotation, tragus to wall distance, lateral lumbar flexion, modified Schöber, and intermalleolar distance. Each one of these measurements is

* Correspondence: yeru83@hotmail.com
Rheumatology Department, Reina Sofia University Hospital, Maimonides Institute for Biomedical Research of Cordoba (IMIBIC), University of Cordoba, Av/ Menedez Pidal SN, 14001 Cordoba, Spain



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

classified in three levels of severity (0 = Mild, 1 = Moderate, 2 = Severe) according to values defined for each interval. Summing up the results obtained for the five measurements, an index between zero and ten is obtained. This index was validated in several studies showing good reliability and correlation with radiological measures [8]. BASMI is used as a tool for patient's classification and to analyze the sensitivity to change of different treatments. In 1995, a second definition of BASMI was published by Jones et al. [9], using the same measurements, but establishing ten intervals in each measurement. Averaging individual scores, an index between zero and ten is obtained. This new scale gave a greater precision of the evaluation obtained by each measurement (multiples of 0.2 units instead multiples of 1 unit). More recently, Van der Heijde et al. [10] proposed a BASMI version in which a linear function was applied for calculate each index component. According to the authors, this definition of BASMI, whose results were very similar to Jenkinson's version, provides better results of the reliability and sensitivity to change. Thus, there are three versions of BASMI: original BASMI₂, BASMI₁₀ and linear BASMI_{LIN}.

Another metrological indexes and new measurement protocols have been defined [11, 12] but the most used spinal mobility measurements are the ones recommend by ASAS.

BASMI is not always performed in daily clinical practice, due to the difficulty to obtain certain measurements (cervical rotation with a goniometer, intermalleolar distance needs more physical space). Although BASMI₂ is used more than BASMI₁₀, the latter has higher accuracy, for the same measurements. Although in most publications BASMI₂ is used, it is often not clear to the readers which of the three definitions were applied.

In this study, we analyzed inter-observer variability of different spinal mobility including ASAS core set and BASMI, with its three different versions. Our aim was to obtain reliability of the spinal measurements and to determine the smallest detectable difference, which must be considered in order to demonstrate the efficacy of the treatment assessed with spinal measurements.

Methods

Patients

We included 33 consecutive patients from daily clinical practice from Rheumatology Department of University Hospital Reina Sofia, Córdoba. Inclusion criteria were: patients diagnosed with AS according to the modified New York criteria, having at least 5 years of disease duration and with ages between 18 and 80 years. They were all informed and consented to participate in the study, who was approved by the Reina Sofia Hospital Research Ethics Committee. Exclusion criteria were: pregnant, spinal surgery and scoliosis.

Only four of them were female. These patients had different level of mobility impairment varying from 0.94 to 8.78 (average value 4.75) according to BASMI₁₀. The medium age was 50.35 years, and disease evolution was 24.61 years.

Spinal measurements were performed by two experienced rheumatologists. Two assessments in independent and isolated way were performed in the same day by each rheumatologist. All tests were done in the evening during three months period.

Variables

There are more than 20 measurements used for AS assessment. Mobility measures were reviewed by Sieper et al. [13]. This review makes a precise description of the most used metrology measures (including all the measures analyzed in our study) and how to calculate them.

ASAS recommends chest expansion, modified Schöber and occiput to wall distance and lateral lumbar flexion or BASMI. BASMI includes: cervical rotation, tragus to wall distance, lateral lumbar flexion, modified Schöber and intermalleolar distance. Three ranges of BASMI were considered: BASMI₂, BASMI₁₀, BASMI_{LIN}. As, the last two are very similar we will use only BASMI₂ and BASMI₁₀. Finger to floor distance was also included because it is a measure often used in studies. In total, we analyzed eight measurements and two indexes.

Statistics

We used intraclass correlation coefficient (ICC) for statistical analysis of inter-observer reliability. A value upper to 0.6 indicates good reliability, a value superior to 0.8 indicates a very good reliability and upper to 0.9 represents an excellent reliability. Determination of the smallest detectable difference was made using Bland-Altman method [14]. According to this method, 95 % limit of confidence is defined as the difference measured between observers for each measurement ± 1.96 the standard deviation. Assuming that the differences are normally distributed the mean difference must be near zero. We used SPSS® 14.0 (SPSS International BV, Chicago, USA) and Medcalc® 11.3.6 (Medcalc Software bvba, Mariakerke, Belgium) to interpret the results.

Results

Results obtained by both observers for the analyzed parameters are shown in Table 1. High variability was observed in chest expansion and Schöber test. Values over one unit in BASMI₁₀ and two units in BASMI₂ indicated high values of SDD.

Table 2 shows inter-observer reliability according to ICC. Results of reliability compared with already published studies are also included. Although ICC values are

Table 1 Results obtained by observers and differences between measurements

Measurement	Observer 1	Observer 2	Difference	C.V.	S.D.D.
Chest expansion ^a (cm)	3.45 (1.73) [1.50–11.00]	3.61 (2.27) [1.00–11.50]	–0.15 (1.67) [–8.50/2.00]	47.31 %	3.27
Modified Schöber ^{a b} (cm)	2.79 (1.59) [0.00–6.00]	2.99 (1.90) [0.00–7.00]	–0.21 (1.22) [–3.50/3.20]	42.81 %	2.39
Occiput-wall ^a (cm)	7.52 (6.56) [0.00–19.00]	6.71 (6.12) [0.00–17.00]	0.80 (1.63) [–2.00/6.00]	22.91 %	3.19
Tragus-wall ^b (cm)	17.97 (5.96) [10.50–28.00]	17.31 (5.53) [11.00–26.00]	0.64 (1.56) [–2.00/5.00]	8.84 %	3.06
Floor to finger distance (cm)	26.05 (11.43) [5.00–50.00]	26.15 (11.75) [3.50–48.00]	–0.09 (3.57) [–12.00/8.00]	13.68 %	6.99
Lateral lumbar flexion ^{ab} (cm)	8.30 (5.89) [1.00–26.50]	8.20 (5.16) [1.00–19.50]	0.09 (3.19) [–9.00/10.50]	38.67 %	6.25
Intermalleolar distance ^b (cm)	92.67 (17.75) [50.00–117.00]	90.89 (17.39) [50.00–118.00]	0.97 (4.37) [–9.00/12.00]	4.76 %	8.56
BASMI ₁₀	4.81 (2.11) [0.94–8.74]	4.67 (2.29) [0.96–8.78]	0.14 (0.65) [–1.41/1.66]	13.71 %	1.27
BASMI ₂ ^a	4.17 (2.71) [0.00–8.75]	3.97 (2.69) [0.00–8.75]	0.20 (1.24) [–2.50/3.50]	30.47 %	2.43

Results of observers and difference are expressed as mean (SD) [Min-Max]

CV coefficient of variation; SD of difference divided by mean value in %, SDD smallest detectable difference according Bland-Altman criteria

^a Included in ASAS core set. ^b Included in BASMI

high, for a good instrument for individual decision-making, these values must be over 0.9. Not all measurements fulfill this condition.

Correlations between measures (Pearson) are showed in Table 3. High correlation values appeared in BASMI indexes with the rest of measures.

Figure 1 shows Bland-Altman plots comparing the scores of the two BASMI definitions obtained for both observers.

Discussion

The main conclusion of our study is that inter-observer variability expressed as SDD must be kept in mind in order to justify patient improvement for short-term follow-up treatments. Every measurement included in ASAS core set and BASMI was analyzed.

Davis et al. [15] in a bibliographical review, studied the different spinal mobility measurements used to assess loss of mobility in AS, including BASMI, analyzing their validity applying the OMERACT filter (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials). Although Davis shown good results, some studies show certain problems of reliability, accuracy and variability of these mobility measurements. Auleley et al. [16] calculated the smallest detectable difference (SDD) of several measurements used in AS assessment (chest expansion, occiput to wall distance and modified Schöber). This was the first study providing SDD as outcome measurement in AS based on Bland-Altman's 95 % limits of agreement method [14]. The SDD was relatively high and, although ICCs were high, it appeared to be poorly reliable judged by

Table 2 Reliability obtained in our study and published by other authors

Measurement	ICC Inter (95 % CI)	Davis [15]	Haywood [8]	Maksym.[11]	Viitanen [3]
Chest expansion ^a (cm)	0.659 (>0.412)	0.85	-	0.98	0.85
Modified Schöber ^{ab} (cm)	0.756 (>0.561)	0.96	0.90	0.97	0.96
Occiput-wall ^a (cm)	0.967 (>0.934)	0.92	0.98		0.89
Tragus-wall ^b (cm)	0.962 (>0.924)	0.99	-	0.96	0.90
Finger to floor distance (cm)	0.948 (>0.893)	0.98	0.96		
Lumbar side flexion ^{a b} (cm)	0.817 (>0.651)	0.98	0.95	0.95	0.98
Intermalleolar distance ^b (cm)	0.944 (>0.857)	0.99	-	0.98	
BASMI ₁₀	0.956 (>0.913)	-	-		
BASMI ₂ ^a	0.894 (>0.796)	0.96	-	0.95	

^aIncluded in ASAS core set. ^bIncluded in BASMI

Unlike finger to floor distance, lateral lumbar flexion showed good correlation with the rest of measures (Schöber, occiput and tragus to wall distance, and BASMI, $p < 0.01$). ICC was good (0.817), something inferior than obtained by other authors (0.95–0.98).

Intermalleolar distance measure showed excellent values of repeatability (ICC = 0.944) and good correlations with some of the analyzed parameters. It is complex to measure and requires more space and time in clinical practice, for this reason is not habitually used.

We have calculated BASMI using the two scales previously described (BASMI₂ and BASMI₁₀). BASMI₁₀ showed better results than BASMI₂. BASMI correlated well with almost all of the measures. Floor to finger distance did not show correlation with this index. We obtained a SDD of BASMI₂ of 2.43 units, while for BASMI₁₀ it was half the value (1.27 units). This result is shown in Fig. 1. CV also varied from 30.47 to 13.71 %. ICC was good in both cases (0.894 to 0.956); therefore the variability is smaller for the second index. The published results of variability are near to the values obtained in our study.

According to Madsen [22] the SDD, in BASMI₂ was of ± 1.4 (± 2 units in valuations on individual patients). Another study performed by Martidale et al. [23] shown that for repeat assessments of the same participant, differences in BASMI of 1.0 or less are within bounds of error. Therefore, an improvement below these units may be due to the experimental error and not to the treatment itself.

Some studies showed improvements of less than one unit in BASMI₂ and BASMI₁₀ in patients treated with biological agents [24, 25]. These values are less than the smallest detectable difference established for BASMI and therefore, the improvement could be due to the experimental error of the measure. It is a fact that BASMI is seldom used to evaluate the short-term effectiveness of the treatment. Some authors prefer to use lateral side flexion instead BASMI [26]. Braun et al. [27] indicated that although biological treatment improves AS activity indices, this improvement is less important with the respect to spinal mobility (assessed with BASMI), but he strengthened out that BASMI does not have much sensitivity to change. Jauregui et al. [28] analyzed BASMI in a controlled trial using pamidronate and they concluded that responsiveness of the BASMI was poor with either scoring system (BASMI₂ and BASMI₁₀).

To summarize, BASMI₁₀ must be used because the measures included are the same and requires only little extra effort in its calculation. Although we obtained better results for BASMI₁₀, BASMI₂ is still using in clinical practice.

As a limitation of our study, the results we provide for SDD are based on a relative small number of patients and observers but, the results are similar to other studies.

Conclusions

In order to analyze clinical significance of our results, SDD of the different measurements must be kept in mind when demonstrating the efficacy of treatments in short term studies. Another possibility is to research for advanced metrology tools with better reliability results to assess mobility in AS patients.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

No funding was obtained for this study.

Availability of data and material

The data and materials in current paper may be made available upon request through sending e-mail to first author.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JCG and JLGC designed the methods and aims of the study, interpreted the data and drafted the manuscript. ROC and CLM obtain the metrology measures on patients. CGN and PFU make and analyzed statistics. MCCV, AEC and ECE performed critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

A statement relating to ethical approval and consent was included in the methods section as follows: "They were all informed and consented to participate in the study, who was approved by the Reina Sofia Hospital Research Ethics Committee."

Received: 3 February 2016 Accepted: 2 September 2016

Published online: 05 September 2016

References

- Machado P, Landewé R, Braun J, et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1465–70.
- Calvo-Gutiérrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J, et al. Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):74–83.
- Viitonen JV, Heikkilä S, Kokko ML, et al. Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials? *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):131–8.
- Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):766–71.
- Viitonen JV, Kokko ML, Lehtinen K, et al. Correlation between mobility restrictions and radiologic changes in ankylosing spondylitis. *Spine*. 1995; 20(4):492–8.
- Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:386–94.
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol*. 1994;21:1694–8.
- Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, et al. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):750–7.
- Jones SD, Porter J, Garrett SL, et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol*. 1995;22(8):1609.

10. Van der Heijde D, Landewe R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:489–93.
11. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, et al. Development and validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):575–82.
12. Garrido-Castro JL, Escudero A, Medina-Carnicer R, et al. Validation of a new objective index to measure spinal mobility: the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol Int*. 2014;34(3):401–6.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:i1–44.
14. Bland M, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307–10.
15. Davis Jr JC, Gladman DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT filter. *J Rheumatol*. 2007;34(4):666–70.
16. Auleley G, Benbouazza K, Spoorenberg A, et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(6):582–7.
17. Tzelepis GE, Kalliakosta G, Tzioufas AG, et al. Thoracoabdominal motion in ankylosing spondylitis: association with standardised clinical measures and response to therapy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):966–1037.
18. Chilton-Mitchell L, Martindale J, Hart A, Goodacre L. Normative values for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a UK population. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2086–90.
19. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1218–24.
20. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, Conner-Spady B, Chung C, Russell AS. Does height influence the assessment of spinal and hip mobility measures used in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2006;33(10):2035–75.
21. Viitanen JV, Kautiainen H, Suni J, Kokko ML, Lehtinen K. The relative value of spinal and thoracic mobility measurements in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(2):94–101.
22. Madsen OR, Hansen LB, Rytter A, et al. The Bath metrology index as assessed by a trained and an untrained rater in patients with spondylarthropathy: a study of intra- and inter-rater agreements. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):35–40.
23. Martindale JH, Sutton CJ, Goodacre L. An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1627–31.
24. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136–46.
25. van der Heijde D, Deodhar A, Inman RD, et al. Comparison of three methods for calculating the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(12):1919–22.
26. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1438–44.
27. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Sieper J. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:340–6.
28. Jauregui E, Conner-Spady B, Russell AS, et al. Clinimetric evaluation of the bath ankylosing spondylitis metrology index in a controlled trial of pamidronate therapy. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2422–8.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Arthritis Care & Research
Vol. 67, No. 1, January 2015, pp 74–79
DOI 10.1002/acr.22400
© 2015, American College of Rheumatology

SPECIAL THEME ARTICLE: MOBILITY AND THE RHEUMATIC DISEASES

Is Spinal Mobility in Patients With Spondylitis Determined By Age, Structural Damage, and Inflammation?

JERUSALEM CALVO-GUTIERREZ,¹ JUAN L. GARRIDO-CASTRO,² JESUS GIL-CABEZAS,²
CRISTINA GONZALEZ-NAVAS,² PILAR FONT UGALDE,³ LORETO CARMONA,⁴ AND
EDUARDO COLLANTES-ESTEVEZ⁵

Objective. To explore the association between mobility, inflammation, and structural damage in ankylosing spondylitis (AS).

Methods. Patients with AS were included in a cross-sectional study in which spinal mobility was measured by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and by the University of Córdoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI), based on an automated motion analysis. Structural damage was measured by the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS), and activity by the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity (BASDAI). We analyzed the correlations between variables, as well as interaction by multiple linear regression models to reach a predictive equation.

Results. Fifty AS patients, mainly men in their mid-40s and with moderate levels of disease activity and structural damage, were included in the study. BASMI and UCOASMI scores showed a strong correlation ($r = 0.89$). UCOASMI scores correlated stronger than BASMI with structural damage ($r = 0.72$ versus $r = 0.67$) and patient's age ($r = 0.68$ versus $r = 0.56$). Correlations of mobility were weaker with disease activity by the ASDAS ($r = 0.38$) and BASDAI ($r = 0.49$), and disease duration ($r = 0.40$). Multiple linear regression showed that factors associated to mobility by UCOASMI were age, the BASDAI, mSASSS, ASDAS ($0 < 2.1$, $1 \geq 2.1$), and disease duration > 15 years. The largest weight in the equation corresponded to the mSASSS. The association between the ASDAS and UCOASMI is dependent on disease duration.

Conclusion. Mobility in AS is influenced by both structural damage and activity, but definitely also by age and disease duration. Improved mobility should be a relevant target in AS, even more prominently than activity, given its closer relation to structural damage.

INTRODUCTION

Axial spondyloarthritis (AS) is a chronic degenerative rheumatic disease characterized by inflammatory back pain and consequent reduced spinal mobility. The assessment of spinal mobility is widely used in the followup of patients with AS (1,2). Most measures of spinal mobility are indirect, such as the finger to floor distance, and few, like the Schober test, are direct measures of spine flexibility. An assessment of the SpondyloArthritis International

Society (ASAS) (3) recommends the following measures of spinal mobility for the followup of AS patients: thoracic expansion, modified Schober test, occipital-wall distance, cervical rotation, and lateral flexion. In addition, composite indices have been created, such as the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and its versions (4–6), which encompass several measures to produce a 0 to 10 score. The Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (7) includes 4 items (cervical and hip rota-

Supported by several project grants from the I+D del Ministerio de Ciencia y Tecnología (DPI2006-02608), the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) from the Instituto de Salud Carlos III (PI08/90319), and Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0243).

¹Jerusalem Calvo-Gutierrez, MD: Universitario Reina Sofia, and Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), Córdoba, Spain; ²Juan L. Garrido-Castro, PhD, Jesus Gil-Cabezas, MD, Cristina Gonzalez-Navas, RN: Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), Córdoba, Spain; ³Pilar Font Ugalde, MD, PhD:

University of Córdoba, Córdoba, Spain; ⁴Loreto Carmona, MD, PhD: Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, Spain; ⁵Eduardo Collantes-Estevez, MD, PhD: Universitario Reina Sofia, Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), and University of Córdoba, Córdoba, Spain.

Address correspondence to Juan L. Garrido-Castro, PhD, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Hospital Universitario Reina Sofia, Edificio Consultas Externas, Nivel-1 Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba Spain. E-mail: cc0juanl@uco.es.

Submitted for publication March 31, 2014; accepted in revised form July 8, 2014.

Significance & Innovations

- Mobility in ankylosing spondylitis (AS) is influenced both by structural damage and activity, but definitely also by age and disease duration.
- Mobility should be a relevant target in AS, even more prominently than activity, given its closer relation to structural damage.
- Automated motion analysis provides a better noise-effect ratio in the measure of mobility than traditional measures.

tion, chest expansion, lateral lumbar flexion, and internal rotation of the hip), has good responsiveness, and simplifies the BASMI, but it is not widely used. However, all these measures depend on the observer and the use of a tape measure, and several authors have described a lack of precision, as well as poor reliability and sensitivity to change, which are most likely related to measurement error and noise (8–10). This is one of the main reasons why, despite the ample array of available measures and despite being considered a core measure, spinal mobility is not systematically included in clinical trials to assess response to treatment as other measures are. Among the 6 items evaluated in the ASAS (11), only the end point of lateral flexion proposes a measure of mobility.

Recently, automated motion capture systems have been applied to the field of measurement in AS. These systems allow a tridimensional measure of human mobility with higher levels of objectivity and precision than traditional measures (12). Our group has previously designed a motion capture system that can be used in patients with AS (13). In addition, we validated a metrologic index, the University of Córdoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI) (14), based on measures taken by the automated system. The UCOASMI has demonstrated higher reliability and better sensitivity to change than the BASMI, and although some feasibility issues remain (for a summary of the index, see Supplementary Appendix A, available in the online version of this article at <http://online.library.wiley.com/doi/10.1002/acr.22400/abstract>) (14), the UCOASMI reflects spinal mobility better than the BASMI. The BASMI includes intermalleolar distance among its measures. This measure is solely influenced by hip mobility, and hips are not evaluated in the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Ankylosing Spondylitis Spinal Assessment by Magnetic Resonance Imaging (ASSpiMRI) score. Therefore, 20% of the information on mobility produced by the BASMI is not related to spinal mobility. In addition, the BASMI also includes tragus-to-wall distance, which is constant in long-term cases, while the UCOASMI evaluates neck and low-back regions in the 3 planes.

Both spinal inflammation and structural damage in the form of syndesmophytes and bony bridges are presumably the underlying causes of the reduced mobility. To measure structural damage in AS, the most widely used scoring system is the mSASSS (15,16). To measure inflammation,

rheumatologists use the C-reactive protein (CRP) level, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), and patient-reported questionnaires, such as the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (17,18). Interestingly, the BASDAI, despite being a subjective measure, performs better than acute-phase reactants (19). The ASAS introduced the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) to evaluate disease activity by combining several BASDAI items plus an objective measure, CRP level or ESR (20,21). The ASDAS demonstrated high responsiveness during treatment with tumor necrosis factor α inhibitors in patients with spondyloarthritis in several studies (22,23). Another way to measure inflammation, although restricted to studies and not to daily practice, is by the analysis of magnetic resonance images, with the ASSpiMRI index (24).

A study by Machado et al underscores the presence of structural damage and of inflammation as sufficient to justify changes in mobility in patients with AS (25). In said study, mobility was measured by the BASMI, structural damage by the mSASSS, and inflammatory activity with the ASSpiMRI (25). Another finding of Machado et al is that the associations to spinal mobility change by disease stage, being more influenced by spinal inflammation in early disease and by structural damage in later disease. Understanding the relationships between mobility and structural damage and inflammation would help us to better comprehend disease course in AS. Our study aims to explore the association between mobility, inflammation, and structural damage. The difference with previous studies is the use of a reliable system to measure mobility.

PATIENTS AND METHODS

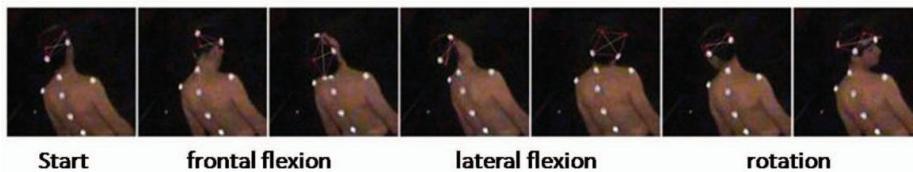
We designed an observational, cross-sectional prospective study.

Patients. Eligible patients had to fulfill the New York modified criteria for AS (26). They were consecutively selected from an AS clinic from May to September 2012, and no exclusion criteria were established. Patients gave their informed consent to participate and the study was approved by the ethics committee of the hospital.

Spinal mobility. The BASMI was calculated in all patients from the following measures: finger-to-floor distance, lateral flexion, Schober test, thoracic expansion, intermalleolar distance, cervical rotation, occipital-wall distance, and tragus-to-wall distance.

In addition, we measured mobility with UCOTrack, an automated system based on the analysis of the information submitted by position markers placed on the patient (13). The patient is instructed to perform a series of movements (Figure 1) in front of 4 synchronized cameras working at 50 frames/second that register all kinematic information (13). The system analyzes range of motion in the 3 planes of neck and trunk. The UCOASMI is then calculated as a composite index that produces a score of cervical and spinal mobility based on serial kinematic measures (14). The score ranges from 0 to 10 (from best to worst mobility).

Cervical movements



Spinal movements

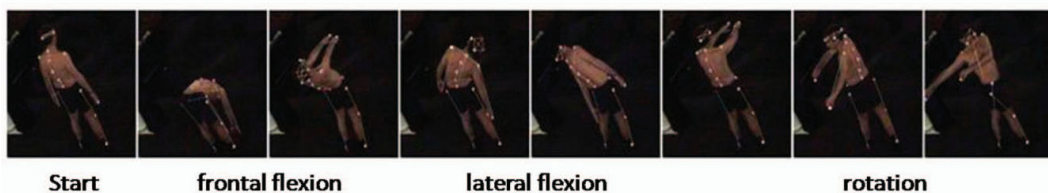


Figure 1. Movements performed by the patient as instructed for the neck (upper panels) and spine (lower panels) in the automated motion capture analysis. The automated system captures the distances between markers and location while in movement and produces the motion analysis.

Similar to the BASMI, the UCOASMI is derived from a selection of 5 individual measures (cervical flexion/extension, cervical rotation, trunk inclination during flexion and extension, lateral bending, and trunk rotation) based on metric properties and then calculated as a weighted average.

Other variables. In addition to the motion analysis and conventional mobility measurements, the following parameters were also recorded: weight and height, the BASDAI, the Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire, and the Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index.

Spinal radiographs were evaluated by an experienced radiologist (JC-G), blinded to the results of the other measures, who calculated the modified mSASSS. As to laboratory measures, the following were collected: HLA-B27, ESR, and CRP level. The ASDAS was then calculated from the results of the CRP level and several BASDAI items with the following formula: $(0.121 \times \text{back pain}) + (0.058 \times \text{duration of morning stiffness}) + (0.110 \times \text{patient global}) + (0.073 \times \text{peripheral pain/swelling}) + (0.579 \times \ln \text{CRP} + 1)$ (21).

Data analysis. We described the patients through summary descriptive measures, i.e., absolute and relative frequencies for categorical variables and arithmetic mean and SD for normally distributed continuous variables. We used Pearson's correlation coefficient for the bivariate analysis. Then we ran multiple linear regression models to identify factors associated with mobility as measured by the UCOASMI. The variables entered in the model were age, BASDAI score, mSASSS total, ASDAS ($0 > 2.1$, $1 \geq 2.1$), and disease duration ($0 < 15$ years, $1 \geq 15$ years). Previously, we ran bivariate analyses to select the variables for the final model with Student's *t*-test (variables with $P \geq 0.15$ were eliminated from the model). The scale of con-

tinuous variables was analyzed with the Box-Tidwell test. All possible interactions were evaluated. Variables with $P > 0.05$ were studied as potential confounding factors and were considered as such if the percentage of change in the coefficient was $> 20\%$. Collinearity was assessed through the variance inflation factor. Independency, normality, and residuals homoscedasticity were analyzed by the Durbin-Watson and Kolmogorov-Smirnov tests, and by plotting the residuals with the estimated values, respectively. Cook distance was used as a diagnostic test for extreme cases. R^2 was used to assess goodness of fit. All hypothesis tests were bilateral and were considered significant if P was less than 0.05. Data were managed and analyzed with SPSS, version 17.

RESULTS

Of the eligible patients, all accepted participation. Table 1 shows the descriptive data of the 50 patients included in the study. Patients were typical AS patients, mainly men in their mid-40s and in moderate levels of disease activity and structural damage. Twenty-eight percent of the patients had a CRP level > 5 mg/dl and 38% had a disease for longer than 15 years.

Table 2 shows the correlations between the different measures and variables. The BASMI and UCOASMI showed a strong correlation as expected, as they both measure spinal mobility despite being based on a different set of measures ($r = 0.89$, $P < 0.001$). Correlation with other measures was similar for the UCOASMI and BASMI. The UCOASMI correlated well with structural damage ($r = 0.72$, $P < 0.001$) and patient's age ($r = 0.68$, $P < 0.001$). Correlations of the UCOASMI were weaker, although significant with disease activity by ASDAS ($r = 0.38$, $P < 0.001$), BASDAI ($r = 0.49$, $P < 0.001$), and disease duration ($r = 0.40$, $P < 0.001$). We found no correlation between CRP level and mobility.

Table 1. Description of a patient sample (n = 50) with axial spondyloarthritis*

Characteristics	Value
Men, no. (%)	36 (72)
Age, years	43.40 ± 10.76
Disease duration, years	15.66 ± 10.61
Body mass index, kg/m ²	27.89 ± 4.97
HLA-B27 positive, no. (%)	42 (84)
BASDAI	4.77 ± 2.53
BASFI	4.64 ± 2.96
ASQoL	4.42 ± 3.03
BASMI	3.57 ± 2.02
UCOASMI	5.26 ± 1.92
mSASSS	19.38 ± 20.62
CRP, mg/dl	5.73 ± 5.72
ASDAS	2.74 ± 1.08

Values are the mean ± SD unless indicated otherwise. BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index; UCOASMI = University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrological Index; mSASSS = modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; CRP = C-reactive protein; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

Multiple linear regression showed that factors associated with the UCOASMI were age, BASDAI, mSASSS, ASDAS ($0 > 2.1$, $1 \geq 2.1$), and disease duration > 15 years. The ASDAS and disease duration showed a significant interaction, and so the interaction term was entered into the model. All assumptions for linear multiple regression were met (linearity and noncollinearity of independent variables, independency, normality, and homoscedasticity of residuals). No patient showed a Cook distance > 1 . Table 3 summarizes the linear regression and multiple linear regression results of factors associated to the UCOASMI. The largest weight in the equation corresponded to the mSASSS. The final predictive model for mobility was as follows: $UCOASMI = 0.364 + (0.053 \times \text{age}) + (0.052 \times \text{mSASSS}) + (0.264 \times \text{BASDAI}) + (0.766 \times \text{years of disease duration}) + (0.664 \times \text{ASDAS}) - (0.221 \times [> 15 \text{ years of disease duration} \times \text{ASDAS}])$.

The association between the ASDAS and UCOASMI is dependent on disease duration. For a patient with a disease duration of < 15 years, if the ASDAS is > 2.1 , the UCOASMI increases by 0.766, and when the ASDAS is ≤ 2.1 , the UCOASMI decreases by $0.766 - 1.401 = -0.635$. In addition, an increase in age of 5 years implies an increase of $5 \times 0.053 = 0.265$ UCOASMI units, and an increase of 5 mSASSS units implies an increase of $5 \times 0.052 = 0.26$ UCOASMI units.

We reran the models with the BASMI and with the individual components of the mobility indices, as well as with other measures produced by the motion capture system. In all cases, the models were worse in terms of R^2 .

DISCUSSION

Our study shows that although spinal mobility may be driven by disease activity and structural damage, activity is not as closely related to structural damage as mobility.

Therefore, spinal mobility may be a better surrogate for structural damage than activity and should be integrated in the measure of treatment response, perhaps over activity (11). The association between spinal mobility, structural damage, and inflammation in AS was already demonstrated by Machado et al (25). There are some differences, however, between the former study and ours. First, the mobility measure we used (14) has greater precision than the BASMI, which was used in the study by Machado et al. The BASMI, despite wide acceptance and use, is a measure with problems of reliability, variability, and precision. Madsen et al confirm a minimum detectable difference close to 1 (10).

This is one of the reasons why mobility as measured by the BASMI may not be systematically used in clinical trials to demonstrate short-term efficacy of interventions. In addition, it seems that the relationship between spinal mobility and both structural damage and activity is not simple, and 2 additional factors may modify it: age and disease duration. Notwithstanding, the BASMI includes occipital-wall distance, which is not included in the UCOASMI, and this measure is very specific for patients with large amounts of damage, and the relation with age may not be as evident. This may be another reason why Machado et al did not show age associated in their study.

It was not unexpected that age would have an influence on mobility, as we all experience this naturally (27,28). In fact, Chilton-Mitchell et al (29) found a difference in the BASMI in healthy individuals, from a mean 0.9 points in those age < 25 years to a mean 2.1 in persons age > 65 years. This is a relevant finding, as a study done in a

Table 2. Pairwise correlations between study variables and measures of mobility, structural damage, and disease activity in a sample of 50 patients with axial spondyloarthritis*

	BASMI	UCOASMI	mSASSS	ASDAS
Age	0.559†	0.676†	0.438†	0.231
Years of disease duration	0.245	0.396†	0.166	0.041
Body mass index, kg/m ²	0.294‡	0.364†	0.530†	0.176
BASDAI	0.464†	0.485†	0.099	0.850†
BASFI	0.586†	0.641†	0.387†	0.733†
ASQoL	0.326‡	0.380†	0.053	0.682†
CRP	0.006	0.015	0.051	0.535†
BASMI	—	0.887†	0.671†	0.364†
UCOASMI	0.887†	—	0.719†	0.384†
mSASSS	0.671†	0.719†	—	0.085
ASDAS	0.364†	0.384†	0.085	—

Values are the Pearson's r correlation coefficient. BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index; UCOASMI = University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrological Index; mSASSS = modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; CRP = C-reactive protein.

† $P < 0.01$ (bilateral).

‡ $P < 0.05$ (bilateral).

Table 3. Factors associated with spinal mobility as measured by UCOASMI*

Variables	Bivariate analysis		Multivariate analysis, final model (R ² = 00.813)		
	β coefficient (95% CI)	P	β coefficient (95% CI)	SC	P
Age, per year	0.12 (0.08, 0.16)	0.000	0.05 (0.02, 0.09)	0.30	0.002
mSASSS, per unit	0.07 (0.05, 0.09)	0.000	0.05 (0.04, 0.07)	0.55	0.000
BASDAI, per unit	0.37 (0.18, 0.56)	0.000	0.26 (0.11, 0.41)	0.35	0.001
Disease duration (>15 years)	10.35 (0.28, 20.42)	0.014	0.77 (0.55, 10.80)	0.20	0.033
ASDAS <20.1	-10.30 (-20.44, -0.15)	0.028	0.66 (-0.16, 10.49)	0.16	0.112
Disease duration \times ASDAS	-10.53 (-40.30, 10.24)	0.259	-10.40 (-20.60, -0.20)	-0.22	0.023

* UCOASMI = University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrological Index; 95% CI = 95% confidence interval; SC = standardized coefficients; mSASSS = modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

sample with younger individuals may have better baseline mobility than a study with older individuals.

In addition, disease duration, which in turn may be associated with age, was a plausible modifying factor. Disease duration reflects, in fact, the burden of disease activity in the long term, as well as how the disease was managed or how it responded to treatment. Therefore, disease duration is highly related to the accumulated activity and structural damage. This finding was also reflected in the study by Machado et al (25). Unfortunately, ours was not a longitudinal study and we could not answer the question whether one could predict structural damage in the long term by measuring mobility at a certain point in time. Wanders et al (30) were not able to predict structural damage by analyzing mobility, but perhaps if they had used a measure of mobility, such as the UCOASMI, they might have found it. We hypothesize so for 2 reasons. First, the UCOASMI has demonstrated a better effect-noise ratio than conventional measures of mobility (14). This may have an impact in confirming trends seen by other measures. For example, in the present study, BASMI correlations with the other measures were not as strong as those of the UCOASMI, which may be related to measure variability. Second, the UCOASMI includes an item with high validity but it cannot be easily measured without an automated motion capture system, namely trunk rotation (2).

Many questions remain unanswered. Is it possible to predict structural damage by changes in mobility? Is the reduction in mobility reflecting the progression to bony bridges? Do improvements in mobility change the radiologic course? The definitive study would be to demonstrate whether early intervention targeting improved mobility, through a combination of exercise (31) and pharmacologic therapy (32), has an effect on structural damage. Of course, given that inflammation reduces mobility, then inflammation must be targeted, but not solely. Mobility restrictions due to inflammation are temporary and occur during relapses of the disease. During inflammatory bouts, the target is clearly inflammation; but between episodes, antiinflammatory drugs may do little on mobility, or at least this needs to be tested.

In conclusion, mobility in AS is influenced by both structural damage and activity, but definitely also by age and disease duration. Since traditional measures of mobility are affected by a high noise-effect ratio, our proposal is

to use sophisticated objective measures, such as automated motion analysis, at least for research.

ACKNOWLEDGMENT

We are grateful to the Ankylosing Spondylitis Patients' Association of Cordoba (ACEADE) for its collaboration in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be submitted for publication. Dr. Calvo-Gutierrez had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design. Calvo-Gutierrez, Garrido-Castro, Gil-Cabezas, Gonzalez-Navas, Ugalde, Carmona, Collantes-Estevez. **Acquisition of data.** Calvo-Gutierrez, Garrido-Castro, Gil-Cabezas, Gonzalez-Navas, Ugalde, Collantes-Estevez.

Analysis and interpretation of data. Calvo-Gutierrez, Garrido-Castro, Gil-Cabezas, Gonzalez-Navas, Ugalde, Collantes-Estevez.

REFERENCES

1. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;Suppl 2:ii1-44.
2. Viitanen JV, Heikkilä S, Kokko ML, Kautiainen H. Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials? *Clin Rheumatol* 2000;19:131-7.
3. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: progress report of the ASAS Working Group. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*. *J Rheumatol* 1999;26:951-4.
4. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21:1694-8.
5. Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995;22:1609.
6. Van der Heijde D, Landewe R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis* 2008;67:489-93.
7. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, Conner-Spady

- B, Jauregui E, Chung C, et al. Development and validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis Rheum* 2006;55:575–82.
8. Martindale JH, Sutton CJ, Goodacre L. An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin Rheumatol* 2012;31:1627–31.
9. Auleley GR, Benbouazza K, Spoorenberg A, Collantes E, Hajjaj-Hassouni N, van der Heijde D, et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:582–7.
10. Madsen OR, Hansen LB, Rytter A, Suetta C, Egsmose C. The Bath Metrology Index as assessed by a trained and an untrained rater in patients with spondylarthropathy: a study of intra- and inter-rater agreements. *Clin Rheumatol* 2009;28:35–40.
11. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF α treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1438–44.
12. Castro JL, Medina-Carnicer R, Galisteo AM. Design and evaluation of a new three-dimensional motion capture system based on video. *Gait Posture* 2006;24:126–9.
13. Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiott R, Galisteo AM, Collantes-Estevez E, Gonzalez-Navas C. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. *Man Ther* 2012;17:422–6.
14. Garrido-Castro JL, Escudero A, Medina-Carnicer R, Galisteo AM, Gonzalez-Navas C, Carmona L, et al. Validation of a new objective index to measure spinal mobility: the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol Int* 2014;34:401–6.
15. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127–9.
16. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622–32.
17. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:971–4.
18. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286–91.
19. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980–4.
20. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47–53.
21. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811–8.
22. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor α inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1065–71.
23. Xu M, Lin Z, Deng X, Li L, Wei Y, Liao Z, et al. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor- α inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1466–72.
24. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48:1126–36.
25. Machado P, Landewe R, Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1465–70.
26. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
27. McGregor AH, McCarthy ID, Hughes SP. Motion characteristics of the lumbar spine in the normal population. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:2421–8.
28. Van Herp G, Rowe P, Salter P, Paul JP. Three-dimensional lumbar spinal kinematics: a study of range of movement in 100 healthy subjects aged 20 to 60+ years. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1337–40.
29. Chilton-Mitchell L, Martindale J, Hart A, Goodacre L. Normative values for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a UK population. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2086–90.
30. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005;64:988–94.
31. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2014;34:887–902.
32. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:238–42.

